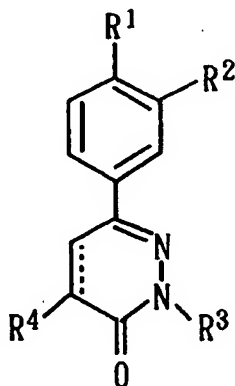




(51) 国際特許分類6 C07D 237/24, 237/22, 237/04, 401/06, 401/12, A61K 31/50 // (C07D 401/06, 213:00, 237:00) (C07D 401/12, 213:00, 237:00)	A1	(11) 国際公開番号 WO99/44995 (43) 国際公開日 1999年9月10日(10.09.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00925 (22) 国際出願日 1999年2月26日(26.02.99) (30) 優先権データ 特願平10/49396 1998年3月2日(02.03.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 興和株式会社(KOWA CO., LTD.)(JP/JP) 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大口正夫(OHKUCHI, Masao)(JP/JP) 〒359-0041 埼玉県所沢市中新井3-9-5 Saitama, (JP) 京谷善徳(KYOTANI, Yoshinori)(JP/JP) 〒207-0021 東京都東大和市立野3-1293-10 2-112 Tokyo, (JP) 執行洋陸(SHIGYO, Hiromichi)(JP/JP) 〒183-0035 東京都府中市四谷6-18-18 Tokyo, (JP) 吉崎栄男(YOSHIZAKI, Hideo)(JP/JP) 〒350-1315 埼玉県狭山市北入曽459-16 Saitama, (JP) 古志朋之(KOSHI, Tomoyuki)(JP/JP) 〒353-0006 埼玉県志木市館2-4-4-206 Saitama, (JP) 北村崇博(KITAMURA, Takahiro)(JP/JP) 松田隆行(MATSUDA, Takayuki)(JP/JP)	尾田聡一(ODA, Soichi)(JP/JP) 〒189-0022 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo, (JP) 福田由利子(HABATA, Yuriko)(JP/JP) 〒207-0022 東京都東大和市桜ヶ丘1-1425-3-424 Tokyo, (JP) 小滝京子(KOTAKI, Kyoko)(JP/JP) 〒350-0205 埼玉県坂戸市東坂戸1-10-404 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: NOVEL PYRIDAZINE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 新規ピリダジン誘導体及びこれを有効成分とする医薬



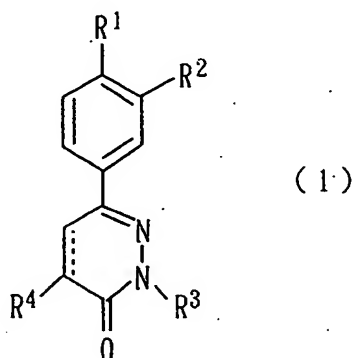
(1)

(57) Abstract

Pyridazine derivatives represented by general formula (1) or salts thereof, wherein R¹ represents lower alkoxy, lower alkylthio or halogeno; R² represents H, lower alkoxy, lower alkylthio or halogeno; R³ represents OH, CN, halogeno, lower cycloalkyl, lower alkyl or lower alkenyl optionally substituted by an optionally substituted aromatic group or optionally substituted carbamoyl; R⁴ represents COOH, lower alkoxy carbonyl, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted amino or optionally substituted ureido; and the broken line means a single bond or a double bond between the carbon atoms at the 4- and 5-positions. Because of having an excellent effect of regulating interleukin-1 β production, these compounds are useful as preventives/remedies for immunologic diseases, inflammatory diseases, ischemic diseases, etc.

(57)要約

本発明は、式(1)



(R¹ は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を；R² はH、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を；R³ はOH、CN、ハロゲン原子、低級シクロアルキル基、(置換)芳香族基又は(置換)カルバモイル基で置換されていてもよい低級アルキル基又は低級アルケニル基、R⁴ はCOOH、低級アルコキシカルボニル基、(置換)カルバモイル基、(置換)アミノ基又は(置換)ウレイド基を；破線は4位と5位の炭素間結合が、単結合又は二重結合であることを示す)

で表わされるピリダジン誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬に関する。この化合物は、優れたインターロイキン-1β産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防・治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TC トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	共和国	TR トルコ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国	RU ロシア	

明 細 書

新規ピリダジン誘導体及びこれを有効成分とする医薬

技術分野

本発明は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療に有用な新規ピリダジン誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

多くの疾患、例えばリウマチ、関節炎、骨粗鬆症、炎症性大腸炎、免疫不全症候群、敗血症、肝炎、腎炎、虚血性疾患、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病などにおいては、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β の産生亢進が認められる。このインターロイキン-1 β は、コラーゲナーゼやPLA₂のような炎症に関与すると考えられている酵素の合成を誘導し、また動物において関節内注射をするとリウマチ様関節炎に非常に似た関節破壊をもたらす。一方、インターロイキン-1 β は、インターロイキン-1レセプター、可溶性インターロイキン-1レセプター、インターロイキン-1レセプターアンタゴニストによりその活性が制御されている。

各種疾患モデルに対し、それら生体活性抑制物質の遺伝子組換え体、抗インターロイキン-1 β 抗体及び抗レセプター抗体を用いた研究や、ノックアウトマウスを用いた研究からインターロイキン-1 β が生体内で重要な役割を演じていることが明らかにされ、インターロイキン-1 β の抑制作用を有する物質が、それら疾患の治療薬として期待されるようになった。

例えば、それら多くの疾患のうち、リウマチの治療に使用されている免疫抑制剤やステロイドがインターロイキン-1 β の産生を抑制することが報告されてい

る。現在開発中の薬物においても、例えばベンゾイルプロピオン酸誘導体であるKE 298（日本炎症学会（11回）、1990年）は免疫調整剤であるがインターロイキン-1 β 産生抑制作用も有することが報告されている。また、COX-2選択的阻害剤と言われる一群の化合物、例えばフェノキシスルホンアニリド誘導体であるニメスリド(DE 2333643)や、フェノキシベンゾピラン誘導体であるT-614 (US 4954518)、また、デュアルインヒビター(COX-1/5-L0)であるテニダップ(オキシインドール誘導体)においても、インターロイキン-1 β 産生抑制作用が認められている。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、インターロイキン-1 β 産生抑制作用が主作用ではなく、本来の作用に比べ低い活性しか有していない。

近年、インターロイキン-1 β 産生抑制作用を目的にした化合物の合成研究が増大している。このような研究で合成される産生抑制剤としては、炎症シグナルの細胞核への伝達過程及び転写翻訳段階を抑制する化合物群と、インターロイキン-1 β の前駆体をプロセッシングする酵素ICEを阻害する化合物群に分類される。前者の作用を有すると推定される化合物としては、SB203580（特表平7-503017）、FR167653(Eur. J. Pharm., 327, 1997, 169-175.)、E-5090(EP376288)、CGP47969A (Gastroenterology, 1995, 109, 812-818.)、ヒドロキシインドール誘導体(Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 187-198.)、及びトリアリルピロール誘導体(W097/05878)などが；後者の作用を有すると推定される化合物としては、ペプチド化合物であるVE-13,045 (Cytokine, 8(5), 1996, 377-386.)などが知られている。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、十分なインターロイキン-1 β 産生抑制効果が得られるものではなかった。

一方、種々の5, 6-ジフェニルピリダジン誘導体が鎮痛・消炎作用を有すること(EUR. J. MED. CHEM., 1979, 14, 53-60)、また3, 4, 5, 6位置換ピリダジン誘導体がインターロイキン-1 β 転換酵素阻害作用を有すること(特開

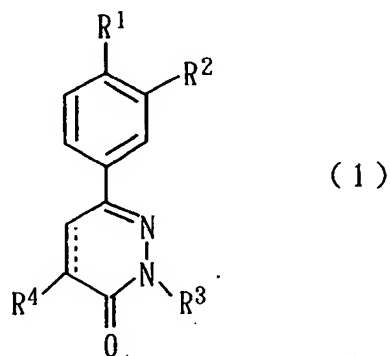
平7-69894号公報)等が知られている。しかしながら、2, 4, 6位置換ピリダジン-3-オン誘導体のインターロイキン-1 β 産生抑制作用については、全く知られていなかった。

従って、本発明の目的は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有する化合物及びこれを有効成分とする医薬を提供することにある。

発明の開示

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式(1)で表わされるピリダジン誘導体が、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、R¹ は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を示し；R² は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を示し；R³ はヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級シクロアルキル基、置換基を有してもよい芳香族基及び置換基を有してもよいカルバモイル基から選ばれる置換基を有していてもよい直鎖又は分岐鎖の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し；R⁴ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、

置換基を有してもよいアミノ基、又は置換基を有してもよいウレイド基を示し；破線は4位と5位の炭素間結合が、単結合又は二重結合であることを示す）で表わされるピリダジン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン誘導体（1）又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン誘導体（1）又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン誘導体（1）又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

さらに本発明は、当該ピリダジン誘導体（1）又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン1 β 産生亢進に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のピリダジン誘導体は前記一般式（1）で表わされるものである。式中、 R^1 及び R^2 で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のもの、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。低級アルキルチオ基としては、炭素数1～6のもの、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

R^1 としてはフッ素原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基が好ましく、 R^2 としては、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基が好ましい。

R^3 で示されるもののうち、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のもの、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基等が挙げられる。また、低級アルケニル基としては、炭素数2～9の直鎖又は分岐鎖のもの、より好ましくは炭素数2～6で二重結合を1～3個有

するもの、例えばエテニル基、プロペニル基、ブテニル基等が挙げられる。

これらの低級アルキル基又は低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級シクロアルキル基、置換基を有してもよい芳香族基又は置換基を有してもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。

低級シクロアルキル基としては、炭素数3～8のもの、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

芳香族基としては、芳香族炭化水素基及び芳香族複素環式基を含み、例えばフェニル基、ナフチル基、ピリジル基等が挙げられ、特にフェニル基、ピリジル基が好ましい。これらの芳香族基は1～3個の置換基を有してもよく、かかる置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、芳香族基置換カルボニルアミノ基等が挙げられる。ここでカルボニルアミノ基に置換する芳香族基としては上記と同様の芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基、例えばフェニル基、ピリジル基が挙げられる。

カルバモイル基が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基、ヒドロキシ基又は芳香族基が置換してもよい低級アルキル基、低級アルキルチオ基が置換してもよい芳香族基等が挙げられる。

なお、ハロゲン原子、芳香族基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基としては前記(R¹ 及びR² の説明も含む)と同様のものが挙げられる。

R³ としては、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数2～9の低級アルケニル基であって、これにヒドロキシ基；ハロゲン原子；シアノ基；低級シクロアルキル基；又は1～3個のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基若しくは芳香族基置換カルボニルアミノ基が置換していてもよいフェニル基若しくはピリジル基；又は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、芳香族基置換低級アルキル基若しくは低級アルキルチオフェニル基が置換してもよいカルバモイル基で置換されていてもよいものが好ましい。

R⁴ で示されるもののうち、低級アルコキシカルボニル基としては、炭素数1

～6のアルコキシ基を有するカルボニル基で、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

置換基を有してもよいカルバモイル若しくはチオカルバモイル基における置換基としては、芳香族基等の置換基を有してもよい低級アルキル基、芳香族基等が挙げられる。

置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては、芳香族基等の置換基を有してもよい低級アルコキシカルボニル基、アシル基、芳香族基等の置換基を有してもよい低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。ここで、アシル基としては、炭素数1～5のもの、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいウレイド基における置換基としては、低級アルキル基等が挙げられる。

なお、 R^4 における低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基などの各基の具体例としては前記 R^1 、 R^2 及び R^3 で示したものと同様のものが挙げられる。

R^4 としては、カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；又は低級アルキル基、芳香族基若しくは芳香族基置換低級アルキル基が置換してもよいカルバモイル若しくはチオカルバモイル基；又は低級アルコキシカルボニル基、芳香族基置換低級アルコキシカルボニル基、アシル基、低級アルキル基、芳香族基置換低級アルキル基若しくは低級アルキルスルホニル基が置換してもよいアミノ基；又は低級アルキル基が置換してもよいウレイド基が好ましい。

また、式(1)中の破線部、すなわち4位と5位の炭素間結合は二重結合であるのが好ましい。

ピリダジン誘導体(1)としては、 R^1 がフッ素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基であり； R^2 が水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基であり； R^3 が炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖の低級アルキル基若しく

は炭素数 2～9 の直鎖又は分岐鎖の低級アルケニル基であって、これに、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級シクロアルキル基、又は 1～3 個のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基若しくは芳香族基置換カルボニルアミノ基が置換していてもよいフェニル基若しくはピリジル基、又は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、芳香族基置換低級アルキル基若しくは低級アルキルチオフェニル基が置換してもよいカルバモイル基が置換していてもよい基であり；R⁴ がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキル基、芳香族基若しくは芳香族基置換低級アルキル基が置換してもよいカルバモイル若しくはチオカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル基、芳香族基置換低級アルコキシカルボニル基、アシル基、低級アルキル基、芳香族基置換低級アルキル基若しくは低級アルキルスルホニル基が置換してもよいアミノ基、又は低級アルキル基が置換してもよいウレイド基であるものが好ましい。

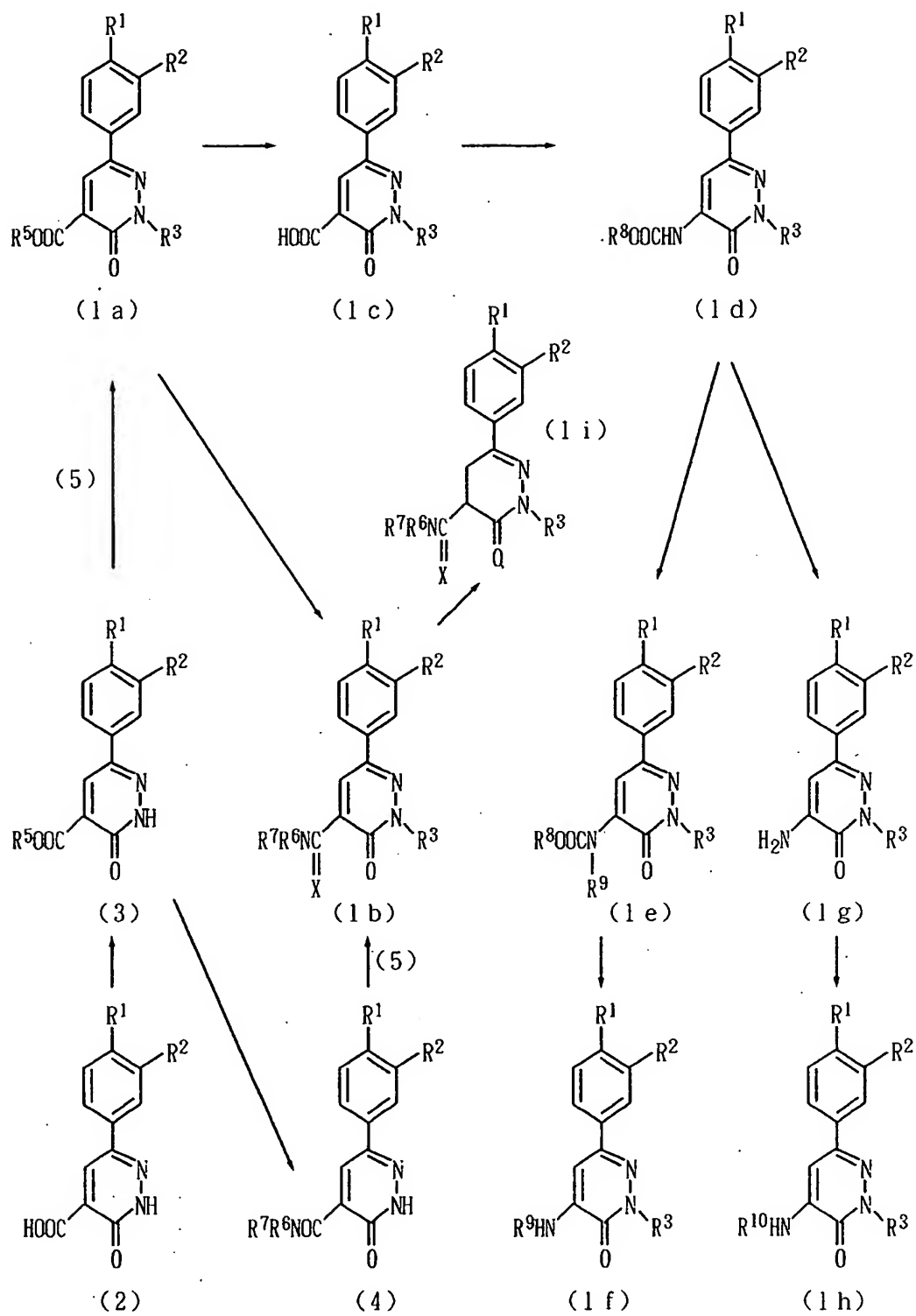
さらに、2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(シクロプロピルメチル)-4-エチルカルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-4-ホルミルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン等が好ましい。

また、本発明のピリダジン誘導体(1)の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩、又は安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン

酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩のような有機酸の酸付加塩などが挙げられる。

また、本発明化合物は、水和物に代表される溶媒和物の形態やケト-エノールの互変異性体の形態でも存在し得るが、かかる溶媒和物及び異性体も本発明に含まれる。

本発明のピリダジン誘導体（1）は、例えば次に示す反応工程により製造することができる。



(式中、 R^5 は低級アルキル基を示し、 R^6 及び R^7 は、それぞれ水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基又は芳香族基を示し、 R^8 は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 R^9 は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 R^{10} はアシル基、低級アルキルスルホニル基又は置換基を有してもよいカルバモイル基を示し、 X は酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じ意味を示す)

ピリダジン誘導体 (1) のうち、化合物 (1 a)、(1 b)、(1 c)、(1 d)、(1 e)、(1 f)、(1 g)、(1 h)、(1 i) の製法をそれぞれ具体的に説明する。

(1) 一般式 (1) 中、 R^4 が低級アルコキシカルボニル基で、4 位と 5 位が二重結合である化合物 (1 a) の製造：

化合物 (2) を常法によりエステル化して得られる化合物 (3) と、 R^3-Y (R^3 は前記と同じ意味を示し、 Y はハロゲン原子又は反応性エステル化されているヒドロキシ基を示す) で表わされる化合物 (5) を、溶媒中塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (1 a) を得ることができる。

ここで用いられる化合物 (2) は、例えば特開平 7-69894 号に記載されている方法に従って製造することができる。

また、ヒドロキシ基の反応性エステル基としては、トシルオキシ基、メシルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基等が好ましく、これらの基を有する化合物はヒドロキシ体に、ピリジン、トリエチルアミン、コリジンなどの塩基の存在下、パラートルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、無水メタンスルホン酸、ベンゼンスルホニルクロリドなどを反応させることによって得られる。反応は、 $-15 \sim 50^\circ\text{C}$ で 1~50 時間、好ましくは $-5 \sim 30^\circ\text{C}$ で 1~10 時間で終了する。溶媒としては、ピリジン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を使用することができる。

化合物(3)と化合物(5)との反応で用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン等を使用することができる。反応は、20~150℃で1~20時間、好ましくは50~130℃で2~10時間で終了する。

また、化合物(1a)のうち、R³がアミノフェニルアルキル基であるものは、化合物(1a)のうち、R³がニトロフェニルアルキル基である化合物のニトロ基を還元することにより得ることができ、さらにこれをN-アシル化することにより、R³がN-アシルアミノフェニルアルキル基である化合物を得ることができる。

(2)一般式(1)中、R⁴が置換基を有してもよいカルバモイル基で、4位と5位が二重結合である化合物(1b)の製造:

化合物(3)を溶媒中、R⁶R⁷NH₂(R⁶及びR⁷は前記と同じ意味を示す)で表わされるアミンと反応させることにより化合物(4)を得、これを原料とし、化合物(3)と化合物(5)との反応と同様にして、化合物(1b)を得ることができる。化合物(3)とアミンの反応において、アミンは化合物(3)に対して1~30当量、特に2~15当量用いるのが好ましい。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等を使用することができる。反応は、-10~200℃で0.5~24時間、好ましくは20~150℃で0.5~3時間で終了する。

また、化合物(4)と化合物(5)との反応は、20~150℃で1~20時間、好ましくは50~130℃で2~10時間で終了する。

さらに、化合物(1b)のうち、R³がアリールアルキルカルバモイルアルキル基又はヒドロキシアルキルカルバモイルアルキル基であるものは、化合物

(1 b) のうち、 R^3 がアルコキシカルボニルアルキル基である化合物に、アリールアルキルアミン又はヒドロキシアルキルアミンを反応させることにより、得ることができる。

また、化合物 (1 a) を原料とし、(3) から (4) への反応と同様にして、化合物 (1 b) を得ることもできる。

(3) 一般式 (1) 中、 R^4 が置換基を有してもよいカルバモイル基で、4 位と 5 位が単結合である化合物 (1 i) の製造：

化合物 (1 b) を常法により接触還元することにより、化合物 (1 i) を得ることができる。反応は、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等を触媒とし、室温乃至加熱下で水素添加することによって行うことができる。

(4) 一般式 (1) 中、 R^4 がカルボキシ基で、4 位と 5 位が二重結合である化合物 (1 c) の製造：

化合物 (1 a) を、常法により溶媒中酸性又は塩基性条件下で加水分解することにより、化合物 (1 c) を得ることができる。

酸としては塩酸、硫酸、トリフロロ酢酸等が挙げられ、塩基としては苛性ソーダ、苛性カリ、水酸化バリウム等が挙げられる。溶媒としては、水とメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどとの混合溶媒を使用することができる。反応は、0～150℃で10分～5時間、好ましくは20～100℃で30分～2時間で終了する。

(5) 一般式 (1) 中、 R^4 が置換基を有してもよい低級アルコキシカルボニルアミノ基で、4 位と 5 位が二重結合である化合物 (1 d) の製造：

化合物 (1 c) を無溶媒又は溶媒中、塩基の存在下に R^5OH (R^5 は前記と同じ意味を示す) で表わされるアルコール及びアジ化ジフェニルホスホリル (DPPA) と反応させることにより、化合物 (1 d) を得ることができる。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン等が挙げられ、塩基としては、トリエチル

アミン等を使用することができる。反応は50～150℃で0.5～24時間、好ましくは80～120℃で1～8時間で終了する。

(6) 一般式(1)中、 R^4 が置換基を有してもよい低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基で、4位と5位が二重結合である化合物(1e)の製造:

化合物(1d)を溶媒中、塩基の存在下に R^9-Y (R^9 及びYは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物と反応させることにより、化合物(1e)を得ることができる。反応は、前記化合物(3)と化合物(5)との反応と同様にして行うことができる。

(7) 一般式(1)中、 R^4 が置換基を有してもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基で、4位と5位が二重結合である化合物(1f)の製造:

化合物(1e)を、常法により溶媒中酸性又は塩基性条件下で加水分解することにより、化合物(1f)を得ることができる。

酸としては塩酸、硫酸等が挙げられ、塩基としては、苛性ソーダ、苛性カリ、水酸化バリウム等が挙げられる。溶媒としては、水とメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどとの混合溶媒を使用することができる。反応は、0～180℃で10分～24時間、好ましくは20～120℃で0.5～8時間で終了する。

(8) 一般式(1)中、 R^4 がアミノ基で、4位と5位が二重結合である化合物(1g)の製造:

化合物(1d)を、常法により溶媒中酸性又は塩基性条件下で加水分解することにより、化合物(1g)を得ることができる。

酸としては塩酸、硫酸等が挙げられ、塩基としては、苛性ソーダ、苛性カリ、水酸化バリウム等が挙げられる。溶媒としては、水とメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどとの混合溶媒を使用することができる。反応は、0～180℃で10分～24時間、

好ましくは $2 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で $0.5 \sim 8$ 時間で終了する。

(9) 一般式(1)中、 R^4 がアシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基又は置換基を有してもよいウレイド基で、4位と5位が二重結合である化合物

(1h)の製造:

(i) 化合物(1g)を溶媒中、塩基の存在下に $R^{11}\text{COX}$ 又は $(R^{11}\text{CO})_2\text{O}$ (R^{11} は低級アルキル基、アリール基又は低級アラルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物と反応させることにより、化合物(1h)のうち、 R^4 がアシルアミノ基である化合物を得ることができる。

溶媒としては、ピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、ベンゼン等が挙げられ、また酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、ベンゼンなどと水との混合溶媒も使用することができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、DBUなどの有機塩基、苛性ソーダ、苛性カリ、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を使用することができる。反応は、 $-15^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ で $1 \sim 50$ 時間、好ましくは $-5 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で $2 \sim 25$ 時間で終了する。

(ii) 化合物(1g)に(i)と同様にして溶媒中、塩基の存在下に $R^{11}\text{SO}_2\text{X}$ 又は $(R^{11}\text{SO}_2)_2\text{O}$ (R^{11} 及びXは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を2当量以上反応させることにより低級アルキルスルホニルアミノ体を得、次いでこれを溶媒中、塩基性条件下で加水分解することにより、化合物(1h)のうち、 R^4 が低級アルキルスルホニルアミノ基である化合物を得ることができる。

加水分解に用いられる溶媒としては、水とメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等との混合溶媒を用いることができ、塩基としては、ピリジン等の有機塩基、苛性ソーダ、苛性カリ、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を使用することが可能である。反応は、 $-15 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で10分 \sim 10時間、好ましくは $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で

0. 5～5時間で終了する。

(iii) 化合物(1 g)に溶媒中、 $R^{11}NCO$ (R^{11} は前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を反応させることにより、化合物(1 h)のうち、 R^4 が置換基を有してもよいウレイド基である化合物を得ることができる。

溶媒としては、トルエン、ベンゼンなどを使用することができ、反応は20～150℃で0.5～30時間、好ましくは50～120℃で1～8時間で終了する。

(10) 一般式(1)中、 R^4 が置換基を有していてもよいチオカルボニル基である化合物(1 b)又は化合物(1 i)は、Xが酸素原子である化合物(1 b)又は化合物(1 i)のXを硫黄原子に変換することにより得ることができる。例えばXが酸素原子である化合物(1 b)を溶媒中、Lawesson's試薬(2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド)でチオケトン化することにより、そのXを硫黄原子に変換できる。使用するLawesson's試薬は、化合物(1 b)に対して0.5～3当量、特に1～1.5当量が好ましく、反応は、30～150℃で1～20時間、好ましくは50～100℃で5～15時間で終了する。溶媒としては、トルエン、キシレンなどを使用することができる。

(11) 一般式(1)中、 R^4 が置換基を有していてもよいカルバモイル基又はチオカルバモイル基で、4位と5位が単結合である化合物(1 i)の製造：

化合物(1 b)中、 R^4 が置換基を有していてもよいカルバモイル基又はチオカルバモイル基である化合物に溶媒中、パラジウム-炭素等を触媒とし、水素添加することによって製造することができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。反応は15℃～200℃で1～50時間、好ましくは50～120℃で2～20時間が望ましい。

前記の各反応で得られた中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される

精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

このようにして得られる本発明のピリダジン誘導体(1)又はその塩は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、インターロイキン-1 β 産生亢進に起因する疾患、例えば免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症、敗血症等の予防・治療剤、特に、リウマチ、免疫不全症候群、関節炎、炎症性大腸炎、虚血性心疾患、虚血性脳障害、虚血性腎炎、虚血性肝炎、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病等の予防・治療剤などの医薬あるいはインターロイキン-1 β 産生抑制剤として有用である。

本発明の医薬は、前記ピリダジン誘導体(1)又はその塩を有効成分とするものであり、この投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与又は静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐薬、吸入薬、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤などによる非経口投与が挙げられる。またこのような種々の剤型の医薬組成物を調製するにあたっては、この有効成分を単独で、又は他の薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせて用いることができる。

本発明の医薬の投与量は年令、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して1日0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 260 mg (1.00ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に炭酸カリウム 346 mg (2.50ミリモル) とヨウ化メチル 284 mg (2.00ミリモル) を加え、60℃にて2時間攪拌した。無機物を濾去し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g、酢酸エチル/ヘキサン (2/1)) で分離精製後、クロロホルム-ヘキサンから結晶化し、黄色針状晶として標題化合物 233 mg (85.0%) を得た。

融点: 109.2-109.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.75(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.23(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1743, 1713, 1660, 1607, 1518, 1278, 1250, 1141, 1120,

1101, 839.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 274(M^+).

実施例 2

2-エチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとヨウ化エチルを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標題化合物を収率79.4%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 76.5-77.6 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.46(3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.87(3H, s), 3.98(3H, s),
4.35(2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.9$ Hz),
8.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1749, 1721, 1712, 1661, 1599, 1519, 1272.

Mass(m/z): 288(M^+).

実施例 3

2-シアノメチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン
-3-オンとブロモアセトニトリルを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標
題化合物を収率77.4%で得た。

黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 128.0-129.8 °C(dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.88(3H, s), 4.00(3H, s), 5.15(2H, s), 7.01(2H, d, $J=9.0$ Hz),
7.78(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.31(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1721, 1669, 1608, 1520, 1313, 1276, 1251.

Mass(m/z): 299(M^+).

実施例 4

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-n-プロピル-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン
-3-オンとブロモプロパンを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標
題化合物を収率78.3%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 104.8-105.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.00(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.84-1.99(2H, m), 3.87(3H, s), 3.98(3H, s),
4.26(2H, t, $J=7.4$ Hz), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.9$ Hz),
8.21(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1718, 1668, 1609, 1519, 1316, 1277, 1253, 1187, 1021, 838,
797.

Mass(m/z) : 302(M^+).

実施例 5

2-(2-シアノエチル)-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと3-クロロプロピオニトリルを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率78.9%で得た。

黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 140.6-143.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.99(2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.87(3H, s), 3.99(3H, s),
4.56(2H, t, $J=6.7$ Hz), 7.00(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77(2H, d, $J=9.0$ Hz),
8.28(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 2246, 1717, 1664, 1520, 1275, 1250.

Mass(m/z) : 313(M^+).

実施例 6

2-(2-クロロエチル)-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと1-ブロモ-2-クロロエタンを原料とし、実施例1と同様に処理

して、標題化合物を収率88.8%で得た。

黄色針状品（クロロホルム－ヘキサン）

融点：97.2-97.7 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.43(3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.87(3H, s), 3.97(2H, t, $J=6.4$ Hz),
4.45(2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.61(2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz),
7.75(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.21(1H, s) .

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1707, 1673, 1605, 1523, 1389, 1321, 1275, 1261, 1184,
1130, 1034, 842.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 338(M^+), 336(M^+).

実施例 7

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-ビニル-2H-
ピリダジン-3-オン及び4-エトキシカルボニル-2-(2-ヒドロキシエチ
ル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

2-(2-クロロエチル)-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフ
ェニル)-2H-ピリダジン-3-オン140 mg (0.15ミリモル) の N,N-ジメチ
ルホルムアミド (1 ml) 溶液に炭酸カリウム 115 mg (0.83ミリモル) を加え、
80 °Cにて2時間攪拌した。無機物を濾去した後、溶媒を減圧下留去して得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 5 g）に付し、酢酸
エチル／ヘキサン（1／2）溶出分画より、黄色油状物として標題化合物（4-
エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-ビニル-2H-ピリ
ダジン-3-オン）34 mg（27.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.87(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz),
5.10(1H, d, $J=8.5$ Hz), 5.95(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.80(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.87(1H, dd, $J=8.5, 15.6$ Hz), 8.18(1H, s).

続いて、クロロホルム／メタノール（20／1）溶出分画より、黄色結晶として標題化合物（4-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシエチル）-6-（4-メトキシフェニル）-2H-ピリダジン-3-オン）93 mg（70.4%）を得た。

黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：104.6-105.4 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.41(3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.75(1H, br), 3.86(3H, s),
4.11(2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.44(2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.50(2H, t, $J=5.1$ Hz),
6.99(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.73(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.19(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3426, 1717, 1706, 1655, 1596, 1520, 1389, 1316, 1266,
1027, 831, 795.

Mass(m/z) : 318(M^+).

実施例 8

6-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-シンナミル-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

6-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンとシンナミルブロミドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率59.3%で得た。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.43(3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.45(2H, q, $J=7.3$ Hz),
5.04(2H, dd, $J=1.0, 6.6$ Hz), 6.44(1H, td, $J=6.6, 15.8$ Hz),
6.77(1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.21-7.41(7H, m),
7.90(1H, dd, $J=2.3, 6.9$ Hz), 8.17(1H, s).

$\text{IR(film)}\text{cm}^{-1}$: 1749, 1668, 1605, 1504, 1264, 1148, 1021, 968, 924, 753.

693.

実施例 9

4-エトキシカルボニル-2-イソプロピル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン
-3-オンと2-ブロモプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題
化合物を収率86.7%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 140.6-141.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44(6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.87(3H, s),
4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.39-5.54(1H, m), 6.99(2H, d, $J=9.0$ Hz),
7.77(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.14(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1713, 1664, 1601, 1518, 1390, 1323, 1271, 1177, 1132,

1030, 829.

Mass(m/z): 316(M^+).

実施例 10

4-エトキシカルボニル-2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン
-3-オン 600 mg (2.19ミリモル) のN,N-ジメチルホルムアミド (6ml) 溶液
に、炭酸カリウム 605mg (4.38ミリモル) 及び1-ブロモ-2-メチルプロパン
360 mg (2.63ミリモル) を加え、80 °Cにて30分間攪拌した。無機物を濾去し
た後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(シリカゲル 15 g、ヘキサン/酢酸エチル (1/1)) で分離精製し、標題
化合物 705 mg (97.5%) を得た。

淡黄色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：83.0-83.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.99(6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.29-2.45(1H, m),

3.87(3H, s), 4.11 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz),

6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.17(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1717, 1709, 1665, 1599, 1518, 1388, 1333, 1271, 1177,

1159, 1113, 1019, 829.

Mass(m/z) : 330(M^+).

実施例 1 1

6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - イソブチル - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造 :

6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンと 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパンを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標題化合物を収率 86.6% で得た。

黄色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：104.2-105.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.00(6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.29-2.45(1H, m), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s),

4.02 (3H, s), 4.13(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.94(2H, d, $J=8.6$ Hz),

7.33(1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.38(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.23(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1710, 1665, 1522, 1429, 1423, 1297, 1248, 1228, 1177,

1112, 1026.

Mass(m/z) : 346(M^+).

実施例 1 2

6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - イソブチル - 4 - メトキシ

カルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ブロモ-2-メチルプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率69.9%で得た。

黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：119.3-121.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ：

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.37-2.44(1H, m), 3.95(3H, s), 3.98(3H, s),

4.11(2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.99-7.07(1H, m), 7.47-7.53(1H, m),

7.57-7.64(1H, m), 8.23(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$ ：1746, 1660, 1522, 1434, 1290, 1195, 1178, 1136, 1099,

1013.

実施例 13

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ブロモ-2-メチルプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率79.5%で得た。

黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：108.2-109.4 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ：

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.45(1H, m), 3.97(3H, s), 3.98(3H, s),

4.12(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01(1H, d, $J=8.8$ Hz),

7.67(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.86(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.19(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$ ：1713, 1663, 1603, 1510, 1293.

Mass(m/z) ：352(M^+), 350(M^+).

実施例 14

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-ブロモ-2-メチルプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率77.3%で得た。

黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 90.4-91.4 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.99(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.29-2.42(1H, m), 2.53(3H, s), 3.98(3H, s),
4.12(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.73(2H, d, $J=8.8$ Hz),
8.23(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1714, 1672, 1601, 1502, 1268, 1251.

Mass(m/z) : 332(M^+).

実施例 15

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチル-2-ブテニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率87.6%で得た。

油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.75(3H, s), 1.86(3H, s), 3.86(3H, s),
4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.87(2H, d, $J=7.1$ Hz), 5.43-5.52(1H, m),
6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.16(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1745, 1713, 1668, 1609, 1519, 1309, 1260, 1181, 1134.

1022, 835.

Mass(m/z) : 342(M⁺).

実施例 16

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと(クロロメチル)シクロプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率89.6%で得た。

淡黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 80.1-80.9 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ:

0.46-0.59 (4H, m), 1.40-1.51(4H, m), 3.87(3H, s),
4.14(2H, d, J=7.3 Hz), 4.44(2H, q, J=7.1 Hz), 6.99(2H, d, J=9.0 Hz),
7.75(2H, d, J=9.0 Hz), 7.47-7.51(2H, m), 8.18(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1715, 1706, 1664, 1598, 1389, 1273, 1128, 1114, 1020.

828.

Mass(m/z) : 328(M⁺).

実施例 17

2-シクロプロピルメチル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと(クロロメチル)シクロプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率78.7%で得た。

黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 136.5-137.3 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ:

0.46-0.62(4H, m), 1.39-1.52(1H, m), 3.94(3H, s), 3.97(3H, s),
3.99(3H, s), 4.16(2H, d, J=7.3 Hz), 6.94(1H, d, J=8.3 Hz),
7.33(1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 7.39(1H, d, J=2.2 Hz), 8.23(1H, s).
IR(KBr) cm^{-1} : 1709, 1664, 1525, 1431, 1300, 1248, 1229, 1176, 1120,
1026, 1020.

Mass(m/z): 344(M^+).

実施例 18

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-
メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-
2H-ピリダジン-3-オンと(クロロメチル)シクロプロパンを原料とし、実
施例1と同様に処理して、標題化合物を収率54.7%で得た。

黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 113.6-116.6 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.44-0.62(4H, m), 1.37-1.52(1H, m), 3.95(3H, s), 3.98(3H, s),
4.14(2H, d, J=7.3 Hz), 7.00-7.07(1H, m), 7.48-7.53(1H, m),
7.58-7.64(1H, m), 8.21(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1721, 1660, 1521, 1437, 1295, 1275, 1258, 1106, 1023.

実施例 19

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-
メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-
ピリダジン-3-オンと(クロロメチル)シクロプロパンを原料とし、実施例
1と同様に処理して、標題化合物を収率72.7%で得た。

淡黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 101.4-103.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.45-0.62(4H, m), 1.48-1.52(1H, m), 3.97(3H, s), 3.99(3H, s),
4.15(2H, d, $J=4.5$ Hz), 7.01(1H, d, $J=8.5$ Hz),
7.66(1H, dd, $J=2.4, 8.5$ Hz), 7.87(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.21(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1718, 1660, 1602, 1509, 1293.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 350(M^+), 348(M^+).

実施例 20

2-シクロプロピルメチル-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと(クロロメチル)シクロプロパンを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率61.5%で得た。

黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 100.2-101.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.41-0.61(4H, m), 1.38-1.51(1H, m), 2.53(3H, s), 3.98(3H, s),
4.15(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73(2H, d, $J=8.4$ Hz),
8.24(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1713, 1668, 1602, 1328, 1267, 1249.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 330(M^+).

実施例 21

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとメタンスルホン酸シクロペンチルメチルを原料とし、実施例1と同

様に処理して、標題化合物を収率88.5%で得た。

淡黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：63.6-64.4 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.26-1.46(5H, m), 1.49-1.81(6H, m), 2.50-2.66(1H, m), 3.87(3H, s),
4.23(2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.99(2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.75(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1708, 1667, 1601, 1518, 1388, 1272, 1178, 1130, 1114,
1027, 827, 794.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 356(M^+).

実施例 2 2

2-ベンジル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-
-ピリダジン-3-オンの製造：

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン
-3-オンとベンジルブロミドを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標題化
合物を収率96.9%で得た。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 5.43(2H, s), 6.98(2H, d, $J=9.1$ Hz),
7.28-7.37(3H, m), 7.47-7.55(2H, m), 7.75(2H, d, $J=9.1$ Hz),
8.22(1H, s).

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 350(M^+).

実施例 2 3

2-ベンジル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-
-ピリダジン-3-オンの製造：

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン

－3－オンとベンジルブロミドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率75.3%で得た。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

1.41(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86(3H, s), 4.42(2H, q, $J=7.1$ Hz),

5.43(2H, s), 6.98(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26-7.36(3H, m),

7.50-7.55(2H, m), 7.75(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.17(1H, s).

実施例 2 4

2－(2, 4－ジクロロベンジル)－4－エトキシカルボニル－6－(4－メトキシフェニル)－2H－ピリダジン－3－オンの製造 :

4－エトキシカルボニル－6－(4－メトキシフェニル)－2H－ピリダジン－3－オンと2, 4－ジクロロベンジルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率88.3%で得た。

黄色針状晶 (クロロホルム－ヘキサン)

融点 : 135.7-136.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86(3H, s), 4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz),

5.54(2H, s), 6.98(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.20(1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz),

7.29(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.9$ Hz),

8.22(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1748, 1719, 1664, 1608, 1518, 1311, 1254, 1242, 1163,

1136, 1026, 836.

Mass(m/z) : 436(M^+), 434(M^+), 432(M^+).

実施例 2 5

4－メトキシカルボニル－6－(4－メトキシフェニル)－2－(4－ニトロベンジル)－2H－ピリダジン－3－オンの製造 :

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと4-ニトロベンジルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率92.6%で得た。

黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 215.4-216.6 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.87(3H, s), 3.97(3H, s), 5.50(2H, s), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz),
7.67(2H, d, J=8.8 Hz), 7.74(2H, d, J=9.0 Hz), 8.20(2H, d, J=8.8 Hz),
8.26(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1720, 1663, 1601, 1522, 1347, 1255.

Mass(m/z): 395(M⁺).

実施例 26

2-(4-アミノベンジル)-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-2H-ピリダジン-3-オン 100 mg (0.25ミリモル) のメタノール (30ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 40 mgを加え、常温常圧で接触還元を行った。30分後触媒を濾去し、メタノールを減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-エーテル-ヘキサンから結晶化し、黄色微細針状晶として標題化合物 91 mg (98.5%) を得た。

融点: 160.0-161.9 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.65(2H, br), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 5.31(2H, s),
6.63(2H, d, J=8.4 Hz), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.36(2H, d, J=8.4 Hz),
7.75(2H, d, J=8.8 Hz), 8.19(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3417, 3331, 1741, 1646, 1611, 1595, 1517, 1286, 1256.

1181.

Mass(m/z) : 365(M⁺).

実施例 27

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)ベンジル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

ニコチン酸 38 mg (0.31ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 懸濁液に、室温にて N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (WSC・HCl) 60 mg (0.31ミリモル) を加え、5分間攪拌した。次いで、2-(4-アミノベンジル)-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 76 mg (0.21ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、同温度で13時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルム 30 ml に溶解後、水 (30ml)、飽和食塩水 (30 ml) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)) で分離精製後、クロロホルム-ヘキサンから結晶化し、黄色プリズム晶として標題化合物 78 mg (79.7%) を得た。

融点: 235.7-236.9 °C(dec.)

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 5.42(2H, s), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz),
7.40-7.46(1H, m), 7.56(2H, d, J=8.5 Hz), 7.63(2H, d, J=8.5 Hz),
7.76(2H, d, J=9.0 Hz), 8.07(1H, br), 8.19-8.25(2H, m),
8.75-8.78(1H, m), 8.99-9.12(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3303, 3266, 1740, 1668, 1640, 1606, 1542, 1518, 1412,
1321, 1253.

Mass(m/z) : 470(M⁺).

実施例 28

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジルメチル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率38.5%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

融点: 112.3-115.3 °C(dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

3.87(3H, s), 3.97(3H, s), 5.44(2H, s), 6.99(2H, d, $J=9.0$ Hz),

7.24-7.30(1H, m), 7.74(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.86-7.92(1H, m),

8.24(1H, s), 8.54-8.57(1H, m), 7.98-8.81(1H, m).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1720, 1665, 1599, 1518, 1311, 1270.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 351(M^+).

実施例 29

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと3-フェニルプロピルブロミドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率94.0%で得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.17-2.30(2H, m), 2.74(2H, t, $J=7.8$ Hz),

3.86(3H, s), 4.33(2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.44(2H, q, $J=7.1$ Hz),

6.98(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.13-7.30(5H, m), 7.74(2H, d, $J=8.9$ Hz),

8.14(1H, s).

$\text{IR}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 1744, 1713, 1664, 1610, 1519, 1256, 1180, 1131, 1021.

Mass(m/z) : 392(M⁺).

HRMS : Calcd(Found) C₂₃H₂₄N₂O₄:392.17358(392.17107).

実施例 3 0

2-シンナミル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-
3-オンとシンナミルブロミドを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標題
化合物を収率92.1%で得た。

淡黄色油状物

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ:

1.42(3H, t, J=7.1 Hz), 3.86(3H, s), 4.45(2H, q, J=7.1 Hz),
5.03(2H, d, J=6.6 Hz), 6.46(1H, td, J=6.6, 15.9 Hz),
6.75(1H, d, J=15.9 Hz), 6.99(2H, d, J=9.0 Hz), 7.20-7.41(5H, m),
7.76(2H, d, J=9.0 Hz), 8.19(1H, s).

IR(film)cm⁻¹: 1744, 1713, 1668, 1609, 1518, 1309, 1256, 1025, 835.

実施例 3 1

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシ
フェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-
3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを原料とし、実施例 1 と同様に処理
して、標題化合物を収率85.7%で得た。

黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 127.0-127.9 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ:

1.42(3H, t, J=7.1 Hz), 3.87(3H, s), 4.45(2H, q, J=7.1 Hz),
5.02(2H, td, J=1.0, 6.6 Hz), 6.42(1H, td, J=6.6, 15.9 Hz),

6.69(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.26(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.9$ Hz),

8.20(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1705, 1662, 1601, 1520, 1492, 1388, 1309, 1263, 1181,

1149, 1026, 1015, 831.

Mass(m/z): 426(M^+), 424(M^+).

実施例 3 2

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率77.7%で得た。

黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 117.5-118.7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 3.99(3H, s), 5.03(2H, dd, $J=1.0, 6.6$ Hz),

6.43(1H, td, $J=6.6, 15.9$ Hz), 6.70(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz),

6.94(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.33(1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 7.38(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.26(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3046, 1704, 1674, 1516, 1419, 1247, 1226, 1151, 1023,

979.

Mass(m/z): 442(M^+), 440(M^+).

実施例 3 3

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-

2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率75.5%で得た。

淡黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：131.3-132.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.95(3H, s), 3.99(3H, s), 5.02(2H, dd, $J=1.1, 6.7$ Hz),

6.42(1H, td, $J=6.7, 15.9$ Hz), 6.70(1H, td, $J=1.1, 15.9$ Hz),

7.00-7.07(1H, m), 7.28(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.48-7.53(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 8.22(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1725, 1661, 1654, 1523, 1319, 1271, 1129.

Mass(m/z) : 430(M^+), 428(M^+).

実施例 3 4

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

6-(3-クロロ-4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率76.8%で得た。

黄色プリズム晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：179.7-181.6 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.97(3H, s), 3.99(3H, s), 5.02(2H, dd, $J=1.1, 6.7$ Hz),

6.42(1H, td, $J=6.7, 15.9$ Hz), 6.71(1H, td, $J=1.1, 15.9$ Hz),

7.01(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.66(1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.88(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.22(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1747, 1652, 1605, 1508, 1286, 1260, 1240.

Mass(m/z) : 446(M^+), 444(M^+).

実施例 3 5

2-(4-クロロシンナミル)-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率82.3%で得た。

黄色プリズム晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 123.3-126.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

2.53(3H, s), 3.98(3H, s), 5.03(2H, dd, $J=1.1, 6.7$ Hz),

6.43(1H, td, $J=6.7, 15.9$ Hz), 6.70(1H, td, $J=1.1, 15.9$ Hz),

7.27(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32(2H, d, $J=8.7$ Hz),

7.73(2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.26(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1712, 1666, 1600, 1502, 1490, 1270, 1095, 977.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 428(M^+), 426(M^+).

実施例 3 6

2-(2,4-ジフルオロシンナミル)-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと2,4-ジフルオロシンナミルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率92.0%で得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

1.42(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.87(3H, s), 4.45(2H, q, $J=7.1$ Hz),

5.04(2H, dd, $J=1.0, 6.6$ Hz), 6.48(1H, dd, $J=6.6, 16.0$ Hz),

6.73-6.87(3H, m), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.37-7.47(1H, m),

7.76(2H, d, J=8.9 Hz), 8.20(1H, s).

IR(film)cm⁻¹: 3074, 1745, 1713, 1668, 1610, 1519, 1503, 1258, 1141,

1026, 967.

Mass(m/z): 426(M⁺).

HRMS: Calcd(Found) C₂₃H₂₀F₂N₂O₄: 426.13908(426.14058).

実施例 37

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニルカルバモイルメチル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

(1) 2-ブロモ-4'-(メチルチオ)アセトアニリドの製造:

4-(メチルチオ)アニリン 200 mg (1.44ミリモル)のクロロホルム 2 ml 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2 mlを加え、氷水冷却下プロモ酢酸ブロミド 300 mg (1.49ミリモル)のクロロホルム 2 ml溶液を滴下し、室温にて1時間撹拌した。クロロホルム層を分離し、2N塩酸(10ml)、飽和食塩水(10ml)の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、淡褐色結晶として標題化合物 356 mg (95.3%)を得た。

(2) 4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニルカルバモイルメチル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと2-ブロモ-4'-(メチルチオ)アセトアニリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率90.0%で得た。

黄色プリズム晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 130.2-132.4 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

2.44(3H, s), 3.87(3H, s), 3.98(3H, s), 5.08(2H, s),

6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.19(2H, d, J=8.7 Hz), 7.46(2H, d, J=8.7 Hz),

7.78(2H, d, J=8.9 Hz), 8.32(1H, s), 8.64(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3273, 1744, 1702, 1652, 1598, 1518, 1250.

Mass(m/z): 439(M^+).

実施例 38

2-ベンジル-4-カルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-ベンジル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 73 mg (0.20ミリモル) にアンモニア-メタノール溶液 (約 10% W/W) 3 ml を加え、室温にて 17 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、無色微細針状晶として標題化合物 59 mg (90.7%) を得た。

融点: 196.0-198.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.87(3H, s), 5.48(2H, s), 5.93(1H, brs), 6.99(2H, d, J=9.0 Hz),

7.30-7.40(3H, m), 7.49(2H, dd, J=2.0, 8.1 Hz), 7.83(2H, d, J=9.0 Hz),

8.67(1H, s), 9.41(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3157, 1703, 1518, 1391, 1255, 1034, 830, 729.

実施例 39

4-カルバモイル-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 38 と同様に処理して、標題化合物を収率 90.5% で得た。

微黄色プリズム晶 (メタノール-エーテル)

融点: 182.2-183.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.47-0.62(4H, m), 1.40-1.51(1H, m), 3.87(3H, s),

4.19(2H, d, J=7.3 Hz), 5.95(1H, br), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz),
7.82(2H, d, J=8.8 Hz), 8.68(1H, s), 9.50(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3322, 3161, 1694, 1610, 1519, 1419, 1386, 1269, 1252,
1184, 1024, 839.

Mass(m/z): 299(M^+).

実施例 4 0

4-カルバモイル-2-シクロペンチルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 3 8 と同様に処理して、
標題化合物を収率91.5%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 182.2-183.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

1.31-1.46(2H, m), 1.50-1.83(6H, m), 2.48-2.65(1H, m), 3.87(3H, s),
4.28(2H, d, J=7.6 Hz), 5.94(1H, br), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz),
7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.67(1H, s), 9.51(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3350, 3158, 1701, 1517, 1457, 1389, 1254, 1189, 1177,
1131, 1033, 828, 799.

Mass(m/z): 327(M^+).

実施例 4 1

4-カルバモイル-2-シンナミル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピ
リダジン-3-オンの製造:

2-シンナミル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 3 8 と同様に処理して、
標題化合物を収率40.0%で得た。

無色微細針状晶（クロロホルム－エーテル）

融点：184.0-186.0 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.87(3H, s), 5.08(2H, dd, $J=1.0, 6.6$ Hz), 5.93(1H, brs),
6.44(1H, td, $J=6.6, 15.9$ Hz), 6.75(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz),
6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.24-7.43(5H, m), 7.83(2H, d, $J=9.0$ Hz),
8.69(1H, s), 9.44(1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3347, 3148, 1704, 1633, 1610, 1517, 1391, 1254, 1034,
829.

実施例 4 2

4-カルバモイル-2-(4-クロロシナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシナミル)-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 3 8 と同様に処理して、標題化合物を収率96.6%で得た。

淡黄色微細針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：195.1-195.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.87(3H, s), 5.07(2H, td, $J=1.0, 6.6$ Hz), 5.98(1H, br),
6.42(1H, td, $J=6.6, 15.8$ Hz), 6.69(1H, td, $J=1.0, 15.8$ Hz),
6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.6$ Hz),
7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.69(1H, s), 9.43(1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3324, 3142, 1702, 1611, 1570, 1518, 1491, 1388, 1257,
1169, 1034, 831.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 397(M^+), 395(M^+).

実施例 4 3

2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 40 mg (0.13ミリモル) に30%メチルアミン-エタノール溶液 (2 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルム-ヘキサンから結晶化し、無色針状晶として標題化合物 35 mg(91.9%) を得た。

融点: 124.9-125.2 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

1.00(6H, d, J=6.6 Hz), 2.37-2.44(1H, m), 3.02(3H, d, J=5.3 Hz),
3.87(3H, s), 4.15(2H, d, J=7.3 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz),
7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.67(1H, s), 9.72(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 3244, 1686, 1590, 1253, 1184, 1026, 834.

Mass(m/z): 315(M⁺).

実施例 4 4

6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3と同様に処理して、標題化合物を収率95.3%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 150.5-150.7 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.03(3H, d, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s),
6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.68(1H, s),
9.67(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3248, 1679, 1625, 1610, 1517, 1459, 1284, 1249, 1185,
1004, 838.

実施例 4 5

2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-
ピリダジン-3-オンの製造:

2-エチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-
ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物
を収率82.8%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 122.4-122.9 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.50(3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.03(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.87(3H, s),
4.38(2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz),
8.67(1H, s), 9.72(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3241, 1674, 1567, 1553, 1517, 1415, 1251, 1183, 1025.

Mass(m/z): 287(M^+).

実施例 4 6

2-シアノメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シアノメチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題
化合物を収率82.8%で得た。

淡褐色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 153.4-154.9 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.04(3H, t, $J=5.3$ Hz), 3.88(3H, s), 5.16(2H, s),

7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.83(2H, d, J=8.9 Hz), 8.74(1H, s),
9.28(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 3292, 2261, 1690, 1679, 1554, 1517, 1257.

Mass(m/z): 298(M⁺).

実施例 47

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-メチルカルバモイルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

(1) 4-エトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとブromo酢酸エチルを実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率84.5%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

融点: 77.1-77.8 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ:

1.29(3H, t, J=7.1 Hz), 1.41(3H, t, J=7.1 Hz), 3.86(3H, s),
4.26(2H, q, J=7.1 Hz), 4.43(2H, q, J=7.1 Hz), 4.99(2H, s),
6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.73(2H, d, J=8.9 Hz), 8.25(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1754, 1718, 1675, 1607, 1518, 1313, 1284, 1264, 1217,
1159, 1030, 1018, 842, 794.

Mass(m/z): 360(M⁺).

(2) 6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-メチルカルバモイルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例43と同様に処理して、標題化合物を収率84.5%で得た。

無色微細針状晶

融点 : 250.1-250.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.87(3H, d, $J=4.6$ Hz), 2.99(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.87(3H, s),

4.95(2H, s), 6.14(2H, br), 6.98(2H, d, $J=9.1$ Hz),

7.82(2H, d, $J=9.1$ Hz), 8.70(1H, s), 9.44(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3293, 3114, 1683, 1666, 1516, 1252, 1164, 1026, 834,

798.

Mass(m/z) : 330(M^+).

実施例 4 8

6 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルカルバモイル - 2 - ビニル - 2 H -
ピリダジンを 3 - オンの製造 :

4 - エトキシカルボニル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ビニル - 2 H
- ピリダジンを 3 - オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物
を収率 36.7% で得た。

黄色針状晶 (クロロホルム - ヘキサン)

融点 : 130.3-132.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.03(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.88(3H, s), 5.18(1H, d, $J=8.6$ Hz),

6.03(1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.01(2H, d, $J=9.0$ Hz),

7.85(1H, dd, $J=8.6, 15.4$ Hz), 7.89(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.70(1H, s),

9.50(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3238, 3121, 1683, 1632, 1607, 1548, 1516, 1411, 1314,

1272, 1245, 1180.

実施例 4 9

2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルカ

ルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例43と同様に処理して、標題化合物を収率97.2%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 160.3-160.6 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

2.87(1H, brt, J=5.7 Hz), 3.00(3H, d, J=5.1 Hz), 3.87(3H, s),

4.17-4.19(2H, m), 4.51-4.56(2H, m), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz),

7.80(2H, d, J=8.9 Hz), 8.69(1H, s), 9.57(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 3462, 3228, 1671, 1619, 1592, 1536, 1519, 1265, 1187,
1070, 833.

Mass(m/z): 303(M⁺).

実施例 50

2-(2-シアノエチル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(2-シアノエチル)-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例43と同様に処理して、標題化合物を収率90.3%で得た。

微黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 164.5-167.2 °C(dec.)

¹H-NMR(CDC₃) δ:

2.99(2H, t, J=6.7 Hz), 3.03(3H, d, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s),

4.59(2H, t, J=6.9 Hz), 7.00(2H, d, J=8.6 Hz), 7.83(2H, d, J=8.6 Hz),

8.71(1H, s), 9.44(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 2246, 1717, 1664, 1520, 1275, 1250.

Mass(m/z) : 312(M⁺).

実施例 5 1

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-n-プロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-n-プロピル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率85.3%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 106.5-107.1°C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ:

1.02(3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-2.00(2H, m), 3.02(3H, d, J=5.0 Hz),
3.87(3H, s), 4.29(2H, t, J=7.3 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz),
7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.66(1H, s), 9.72(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 3266, 1690, 1549, 1517, 1248, 1185, 1027.

Mass(m/z) : 301(M⁺).

実施例 5 2

2-イソプロピル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-2-イソプロピル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率91.9%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 154.0-154.3 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ:

1.47(6H, d, J=6.6 Hz), 3.03(3H, d, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s),
5.36-5.52(1H, m), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.85(2H, d, J=8.9 Hz),

8.66(1H, s), 9.77(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3262, 1677, 1547, 1518, 1417, 1310, 1269, 1250, 1175,

1021, 831, 801.

Mass(m/z): 301(M^+).

実施例 5 3

6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3と同様に処理して、標題化合物を収率92.8%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 111.4-112.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.01(6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.28-2.43(1H, m), 3.03(3H, d, $J=5.0$ Hz),

3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 4.16(2H, d, $J=7.3$ Hz),

6.96(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.41-7.46(2H, m), 8.68(1H, s), 9.72(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3276, 1683, 1585, 1551, 1512, 1257, 1227, 1171, 1118,

1021, 871.

Mass(m/z): 345(M^+).

実施例 5 4

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3と同様に処理して、標題化合物を収率88.3%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 153.3-154.9 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ :

1.00(6H, d, J=6.6 Hz), 2.27-2.43(1H, m), 3.02(3H, d, J=5.0 Hz),
3.95(3H, s), 4.15(2H, d, J=7.3 Hz), 7.00-7.08(1H, m),
7.55-7.61(1H, m), 7.65-7.72(1H, m), 9.68(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3248, 1684, 1522, 1509, 1435, 1297, 1276.

Mass(m/z) : 333(M⁺).

実施例 5 5

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率94.3%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 181.8-183.5 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ :

1.00(6H, d, J=6.6 Hz), 2.27-2.43(1H, m), 3.02(3H, d, J=5.0 Hz),
3.97(3H, s), 4.15 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.01(1H, d, J=8.6 Hz),
7.72(1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.85(1H, d, J=2.3 Hz), 8.64(1H, s),
9.68(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3248, 1685, 1546, 1509, 1410, 1294, 1264.

Mass(m/z) : 351(M⁺), 349(M⁺).

実施例 5 6

2-イソブチル-4-メチルカルバモイル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]

ル] - 2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4.3と同様に処理して、
標題化合物を収率92.3%で得た。

微黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：129.6-130.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

1.00(6H, d, J=6.6 Hz), 2.27-2.43(1H, m), 2.53(3H, s),
3.02(3H, d, J=4.9 Hz), 4.16(2H, d, J=7.3 Hz), 7.33(2H, d, J=8.7 Hz),
7.80(2H, d, J=8.7 Hz), 8.68(1H, s), 9.69(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3275, 1687, 1624, 1575, 1506, 1400, 1394.

Mass(m/z) : 331(M⁺).

実施例 5 7

6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチル-2-ブテニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチル-2-ブテニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4.3と同様に処理して、標題化合物を収率79.0%で得た。

微黄色針状晶（クロロホルム-ヘキサン）

融点：103.6-104.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

1.77(3H, s), 1.88(3H, s), 3.02(3H, d, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s),
4.90(2H, d, J=7.3 Hz), 5.41-5.50(1H, m), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz),
7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.66(1H, s), 9.71(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3244, 1675, 1546, 1517, 1248, 1175, 1025, 831, 798.

Mass(m/z) : 327(M⁺).

実施例 5 8

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-(2-ピリジル

メチル) カルバモイルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

(1) 6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例43と同様に処理して、標題化合物を収率97.9%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 246.5-246.9 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.06(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.87(3H, s), 7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.74 (1H, s), 9.46(1H, br), 11.89(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3219, 3142, 1675, 1568, 1518, 1257, 1226, 1184, 1032,

832.

Mass(m/z) : 259(M^+).

(2) 2-エトキシカルボニルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例47-(1)と同様に処理して、標題化合物を収率98.5%で得た。

融点: 141.0-142.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.31(3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.01(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.87(3H, s),

4.28(2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02(2H, s), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.81(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.72(1H, s), 9.47(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3283, 1735, 1691, 1508, 1259, 1226, 1169, 1028.

Mass(m/z) : 345(M^+).

(3) 6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-エトキシカルボニルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンと2-(アミノメチル)ピリジンをキシレン中150℃にて7時間還流を行い、実施例47-(2)と同様に後処理して、標題化合物を収率44.5%で得た。

微黄色プリズム晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 194.7-195.8 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.00(3H, t, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s), 4.62(2H, d, J=5.0 Hz),
5.06(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15-7.21(1H, m),
7.33-7.38(1H, m), 7.35(1H, brt, J=5.0 Hz), 7.61-7.69(1H, m),
7.83(2H, d, J=8.9 Hz), 8.43-8.47(1H, m), 8.72(1H, s),
9.49(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 3283, 1681, 1664, 1518, 1251, 1167, 1024.

Mass(m/z): 407(M⁺).

実施例 59

2-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-エトキシカルボニルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンと2-アミノエタノールをメタノール溶液中4時間加熱還流を行い、実施例43と同様に後処理して、標題化合物を収率91.0%で得た。

無色微細針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 240.2-241.2 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

2.34(1H, t, J=5.7 Hz), 2.98(3H, d, J=5.1 Hz), 3.46-3.53(2H, m),
 3.72-3.80(2H, m), 3.87(3H, s), 4.98(2H, s), 6.52(1H, br),
 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.70(1H, s),
 9.42(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3405, 3288, 1675, 1657, 1574, 1554, 1519, 1508, 1416,
 1402, 1253, 1074, 835.

Mass(m/z): 360(M^+).

実施例 60

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-[4-(メチルチオ)フェニルカルバモイルメチル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニルカルバモイルメチル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 43 と同様に処理して、標題化合物を収率92.2%で得た。

微黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 230.6-232.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.46(3H, s), 3.03(3H, d, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s), 3.98(3H, s),
 5.10(2H, s), 6.99(2H, d, J=9.1 Hz), 7.23(2H, d, J=8.7 Hz),
 7.46(2H, d, J=8.7 Hz), 7.84(2H, d, J=9.1 Hz), 8.16(1H, br),
 8.74(1H, s), 9.42(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3290, 3236, 1680, 1539, 1518, 1254.

Mass(m/z): 438(M^+).

実施例 61

2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフ

フェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率 89.1% で得た。

微黄色針状晶 (メタノール-エーテル)

融点: 136.6-137.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.47-0.62 (4H, m), 1.39-1.49 (1H, m), 3.03 (3H, d, $J=5.1$ Hz),

3.87 (3H, s), 4.18 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.83 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.67 (1H, s), 9.72 (1H, brd, $J=5.1$ Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3339, 1684, 1627, 1609, 1518, 1252, 1183, 1027, 845,

836, 811.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 313(M^+).

実施例 6 2

2-シクロプロピルメチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率 95.3% で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 156.1-154.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.47-0.65 (4H, m), 1.38-1.51 (1H, m), 3.03 (3H, d, $J=5.0$ Hz),

3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J=7.3$ Hz),

6.96 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.3$ Hz),

7.44 (1H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz), 8.69 (1H, s), 9.72 (1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3267, 1686, 1552, 1520, 1508, 1422, 1255, 1232, 1034.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 343(M^+).

実施例 6 3

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率90.3%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 139.6-140.7 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.45-0.64(4H, m), 1.36-1.51(1H, m), 3.03(3H, d, $J=5.0$ Hz),
3.96(3H, s), 4.18(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01-7.08(1H, m),
7.56-7.61(1H, m), 7.65-7.72(1H, m), 8.66(1H, s), 9.69(1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3281, 1688, 1523, 1510, 1436, 1299, 1275.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 331(M^+).

実施例 6 4

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率90.3%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 172.4-173.4 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.46-0.64(4H, m), 1.38-1.50(1H, m), 3.03(3H, d, $J=5.3$ Hz),
3.97(3H, s), 4.18(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(1H, d, $J=8.8$ Hz),
7.73(1H, dd, $J=2.3, 8.8$ Hz), 7.95(1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.65(1H, s).

9.68(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3244, 1684, 1552, 1509, 1410, 1294, 1264.

Mass(m/z): 349(M^+), 347(M^+).

実施例 6 5

2-シクロプロピルメチル-4-メチルカルバモイル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3と同様に処理して、標題化合物を収率94.3%で得た。

黄色ブリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 116.5-118.0 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

0.45-0.64(4H, m), 1.36-1.51(1H, m), 2.53(3H, s),

3.03(3H, d, $J=4.9$ Hz), 4.18(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.7$ Hz),

7.80(2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.69(1H, s), 9.69(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3275, 1686, 1625, 1595, 1545, 1505, 1400.

Mass(m/z): 329(M^+).

実施例 6 6

2-シクロプロピルメチル-4-エチルカルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと70%エチルアミン水溶液をメタノール中70°Cにて4時間反応し、実施例 4 3と同様に後処理して、標題化合物を収率80.2%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 136.3-136.9 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.47-0.64(4H, m), 1.28(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37-1.53(1H, m),
3.51(2H, d, $J=8.9$ Hz), 3.87(3H, s), 4.18(2H, d, $J=7.3$ Hz),
7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.68(1H, s),
9.76(1H, brt, $J=5.9$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3211, 1679, 1622, 1610, 1517, 1417, 1249, 1182, 1033,

834.

Mass(m/z) : 327(M^+).

実施例 67

2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-n-プロピル
カルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフ
ェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとn-プロピルアミン-メタノール溶液
を原料とし、実施例43と同様に処理して、標題化合物を収率65.4%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 101.3-101.6 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.46-0.63(4H, m), 1.01(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.39-1.52(1H, m),
1.60-1.76(2H, m), 3.44(2H, d, $J=6.9$ Hz), 3.87(3H, s),
4.18(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz),
8.68(1H, s), 9.81(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3216, 1679, 1622, 1608, 1517, 1416, 1252, 1182, 1033,

833.

Mass(m/z) : 341(M^+).

実施例 68

4-ベンジルカルバモイル-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフ

フェニル) - 2 H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン 65 mg (0.20ミリモル) のキシレン (1 ml) 溶液にベンジルアミン 318 mg (2.97ミリモル) を加え、140℃にて24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 20 mlを加え、2 N塩酸水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 98 mgをクロロホルム-ヘキサンから結晶化し、淡黄色微細針状晶として標題化合物 72 mg (93.4%) を得た。

融点: 119.7-120.1 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ:

0.44-0.62(4H, m), 1.37-1.50 (1H, m), 3.89 (3H, s),
4.16(2H, d, J=7.3 Hz), 4.67(2H, d, J=5.9 Hz), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz),
7.24-7.41(5H, m), 7.83(2H, d, J=8.8 Hz), 8.71(1H, s),
10.18(1H, brt, J=5.9 Hz).

IR(KBr)cm⁻¹: 3210, 1675, 1622, 1610, 1516, 1274, 1250, 1185, 1028,
838.

Mass(m/z): 389(M⁺).

実施例 69

2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジルメチル)カルバモイル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンと2-(アミノメチル)ピリジンをキシレン中140℃にて1時間反応し、実施例58-(3)と同様に後処理して、標題化合物を収率84.2%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 98.6-99.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.46-0.63(4H, m), 1.39-1.55(1H, m), 3.87(3H, s),
 4.20(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.83(2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.00(2H, d, $J=9.3$ Hz),
 7.17-7.23(1H, m), 7.32-7.37(1H, m), 7.63-7.71(1H, m),
 7.83(2H, d, $J=9.3$ Hz), 8.61-8.65(1H, m), 8.71(1H, s),
 10.55(1H, brt, $J=5.4$ Hz).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3252, 1683, 1624, 1609, 1516, 1417, 1273, 1253, 1181,
 1022, 834.

Mass(m/z) : 390(M^+).

実施例 70

2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリジ
 ル)カルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-アミノピリジン 34 mg (0.361 ミリモル) のジメチルスルホキシド (0.5
 ml) 溶液に水素化ナトリウム (トルエンで洗浄し、オイルを除いて使用) 9 mg
 (0.38 ミリモル) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。次いで、2-シクロプロ
 ピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-
 ピリダジン-3-オン 80 mg (0.24 ミリモル) を加え、同温度にて 30 分間攪拌
 した。反応液に酢酸エチル 30 ml を加え、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) の順
 に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 61 mg
 をシリカゲル分取クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム/メタノール
 (10/1)) で分離精製し、標題化合物 61 mg (61.1%) を得た。

淡黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 181.3-181.5 °C .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.49-0.68(4H, m), 1.40-1.56(1H, m), 3.89(3H, s),
 4.24(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.69(2H, d, $J=6.3$ Hz),

7.85(2H, d, J=8.9 Hz), 8.57(2H, d, J=6.3 Hz), 8.75(1H, s),

12.25(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 1697, 1629, 1607, 1517, 1273, 1254, 1184, 1017, 835,

813, 805, 791.

Mass(m/z): 376(M^+).

実施例 7 1

2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとアニリンを実施例 7 0 と同様に処理して、標題化合物を収率12.2%で得た。

淡黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 162.8-163.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.49-0.67(4H, m), 1.41-1.68(1H, m), 3.88(3H, s),

4.23(2H, d, J=7.3 Hz), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.13-7.20(1H, m),

7.34-7.42(2H, m), 7.75-7.81(2H, m), 7.85(2H, d, J=8.9 Hz),

8.77(1H, s), 12.00(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3189, 1687, 1602, 1518, 1274, 1254, 1184, 1025, 834, 804,

791.

Mass(m/z): 375(M^+).

実施例 7 2

2-シクロペンチルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理し

て、標題化合物を収率75.2%で得た。

無色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：107.4-107.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.30-1.45(2H, m), 1.50-1.82(6H, m), 2.47-2.64(1H, m),
3.02(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.87(3H, s), 4.27(2H, d, $J=7.6$ Hz),
7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.66(1H, s),
9.74(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3218, 1679, 1624, 1611, 1560, 1550, 1517, 1414, 1249,
1188, 1138, 1030, 844, 802.

Mass(m/z) : 341(M^+).

実施例 7 3

2-シクロペンチルメチル-4-エチルカルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと70%エチルアミン水溶液をメタノール中実施例 4 3と同様に処理して、標題化合物を収率82.2%で得た。

無色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：129.1-129.4 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.27(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.34-1.45(2H, m), 1.50-1.82(6H, m),
2.48-2.65(1H, m), 3.44-3.56(2H, m), 3.87(3H, s),
4.27(2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.82(2H, d, $J=8.9$ Hz),
8.67(1H, s), 9.76(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3242, 1683, 1623, 1609, 1518, 1417, 1311, 1249, 1181,
1033, 834, 800.

Mass(m/z) : 355(M⁺).

実施例 7 4

2-シクロペンチルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-n-プロピルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 6 7 と同様に処理して、標題化合物を収率79.1%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 109.9-110.2 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ :

1.01(3H, t, J=7.3 Hz), 1.31-1.46(2H, m), 1.50-1.83(8H, m),

2.48-2.65(1H, m), 3.44(2H, q, J=6.4 Hz), 3.87(3H, s),

4.27(2H, d, J=7.6 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.82(2H, d, J=8.9 Hz),

8.67(1H, s), 9.81(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3246, 1683, 1544, 1519, 1417, 1311, 1273, 1252, 1030,

835, 797.

Mass(m/z) : 369(M⁺).

実施例 7 5

4-ベンジルカルバモイル-2-シクロペンチルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとベンジルアミンをキシレン中140°Cにて2時間反応させ、実施例 6 8 と同様に後処理して、標題化合物を収率78.5%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 107.6-108.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.28-1.44(2H, m), 1.48-1.81(6H, m), 2.46-2.63(1H, m), 3.87(3H, s),
4.25(2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.66(2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz),
7.23-7.40(5H, m), 7.82(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.70(1H, s),
10.18(1H, brt, $J=5.9$ Hz).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3251, 1677, 1624, 1611, 1517, 1386, 1259, 1179, 1136,
1033, 831.

Mass(m/z) : 417(M^+).

実施例 7 6

2-シクロペンチルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジ
ルメチル)カルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-シクロペンチルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフ
ェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 5 8-(3)と同様
に処理して、標題化合物を収率88.6%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 126.6-127.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.30-1.46(2H, m), 1.49-1.82(6H, m), 2.50-2.67(1H, m), 3.87(3H, s),
4.29(2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.82(2H, d, $J=5.3$ Hz), 7.00(2H, d, $J=8.9$ Hz),
7.16-7.23(1H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.62-7.70(1H, m),
7.83(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.60-8.64(1H, m), 8.69(1H, s),
10.53(1H, brt, $J=5.3$ Hz).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3255, 1673, 1624, 1610, 1511, 1457, 1433, 1259, 1251,
1028, 832.

Mass(m/z) : 418(M^+).

実施例 7 7

4-ベンジルカルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オンとベンジルアミンをキシレン中140℃にて1時間反応させ、実施例68と同様に後処理して、標題化合物を収率94.2%で得た。

淡黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 144.8-145.8 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 4.67(2H, d, J=5.9 Hz),

7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.23-7.40(5H, m), 7.82(2H, d, J=8.9 Hz),

8.71(1H, s), 10.13(1H, brt, J=5.9 Hz).

IR(KBr)cm⁻¹: 3244, 1679, 1624, 1583, 1516, 1455, 1251, 1182, 1030,

836.

Mass(m/z): 349(M⁺).

実施例78

6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(2-ピリジルメチル)カルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-エトキシカルボニル-2-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例58-(3)と同様に処理して、標題化合物を収率86.1%で得た。

淡黄色針状晶(クロロホルム-ヘキサン)

融点: 122.4-122.9 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.87(3H, s), 3.97(3H, s), 4.82(2H, d, J=5.6 Hz),

7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17-7.23(1H, m), 7.31-7.36(1H, m),

7.63-7.71(1H, m), 7.82(2H, d, J=8.9 Hz), 8.61-8.65(1H, m),

8.71(1H, s), 10.53(1H, brt, J=5.6Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3238, 1683, 1625, 1613, 1516, 1435, 1248, 1180, 1035,

836.

Mass(m/z): 350(M^+).

実施例 79

2-ベンジル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン及び2-ベンジル-4-ジメチルカルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-ベンジル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン71 mg (0.19ミリモル)を40%ジメチルアミン水溶液 3 mlに加え、室温にて1.7時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣 74 mgをシリカゲル分取クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール(20/1))で分離精製し、大きいRf値の分画より標題化合物(2-ベンジル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン) 29.4 mg(44.7%)を得た。

淡黄色針状晶(クロロホルム-エーテル)

融点: 181.7-182.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

3.00(3H, d, J=4.9 Hz), 3.87(3H, s), 5.47(2H, s),

7.00(2H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.36(2H, m), 7.47(2H, d, J=6.4 Hz),

7.84(2H, d, J=9.3 Hz), 8.67(1H, s), 9.65(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3270, 1680, 1607, 1518, 1408, 1251, 1026, 850, 743.

また、小さいRf値の分画より標題化合物(2-ベンジル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(ジメチルカルバモイル)-2H-ピリダジン-3-オン) 10.5 mg(14.8%)を得た。

無色微細針状晶(クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

融点 : 183.0-184.0 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ :

2.96(3H, s), 3.11(3H, s), 3.86(3H, s), 5.41(2H, s),
6.97(2H, d, J=9.0 Hz), 7.26-7.33(3H, m), 7.50(2H, dd, J=2.0, 8.0 Hz),
7.72(2H, d, J=9.0 Hz), 7.74(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹ : 1654, 1641, 1610, 1521, 1250, 1025, 832.

実施例 8 0

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-(4-ニトロベンジル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率92.2%で得た。

黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 198.8-199.4 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ :

3.01(3H, d, J=5.0 Hz), 3.88(3H, s), 5.54(2H, s),
7.01(2H, d, J=9.2 Hz), 7.62(2H, d, J=8.9 Hz), 7.82(2H, d, J=9.2 Hz),
8.22(2H, d, J=8.9 Hz), 8.71(1H, s), 9.48(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3282, 1680, 1515, 1344, 1254.

Mass(m/z) : 394(M⁺).

実施例 8 1

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-[4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)ベンジル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)ベンジル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率92.7%で得た。

微黄色微細針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：226.7-227.6 °C(dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

3.00(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.87(3H, s), 5.46(2H, s),
7.00(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.44 (1H, ddd, $J=1.1, 4.6, 6.8$ Hz),
7.53(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.83(2H, d, $J=9.0$ Hz),
7.87(1H, br), 8.19(2H, ddd, $J=1.6, 1.7, 8.1$ Hz), 8.66(1H, s),
8.78(1H, dd, $J=1.7, 4.6$ Hz), 9.08(1H, dd, $J=1.1, 1.6$ Hz),
9.62(1H, brq, $J=5.0$ Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3339, 1679, 1601, 1535, 1515, 1412, 1317, 1253.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 469(M^+).

実施例 8 2

2-（2, 4-ジクロロベンジル）-6-（4-メトキシフェニル）-4-メチ
ルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

2-（2, 4-ジクロロベンジル）-4-エトキシカルボニル-6-（4-メ
トキシフェニル）-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様
に処理して、標題化合物を取率97.4%で得た。

淡黄色微細針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：154.2-156.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

3.01(3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.86(3H, s), 5.57(2H, s),
6.98(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.16(1H, d, $J=8.3$ Hz),
7.22(1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 7.45(1H, d, $J=2.0$ Hz),
7.79(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.72(1H, s), 9.54(1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3288, 1683, 1629, 1610, 1592, 1474, 1516, 1411, 1255,
1165, 834.

Mass(m/z) : 421(M⁺), 419(M⁺), 417(M⁺).

実施例 8 3

6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2-(3-ピリジルメチル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジルメチル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率87.7%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 153.8-154.3 °C(dec.)

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.01(3H, d, J=5.0 Hz), 3.87(3H, s), 5.47(2H, s),

7.00(2H, d, J=9.1 Hz), 7.25-7.32(1H, m), 7.78-7.85(3H, m),

8.56-8.59(1H, m), 8.67(1H, s), 8.77-8.80(1H, m), 9.55(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹: 3253, 1679, 1547, 1518, 1417, 1316, 1251, 1028, 833,

796.

Mass(m/z) : 350(M⁺).

実施例 8 4

2-シンナミル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-シンナミル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率100%で得た。

淡黄色プリズム晶 (クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

融点: 160.0-161.0 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.02(3H, d, J=5.1 Hz), 3.86(3H, s), 5.07(2H, dd, J=1.2, 6.6 Hz),

6.43(1H, td, J=6.6, 15.8 Hz), 6.73(1H, d, J=15.9 Hz),
6.99(2H, d, J=8.8 Hz), 7.27(2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.34(3H, m),
7.40(2H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 7.83(2H, d, J=9.0 Hz), 8.68(1H, s),
9.66(1H, brs).

IR(KBr)cm⁻¹: 3245, 1686, 1611, 1516, 1024, 835.

実施例 8 5

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 3 と同様に処理して、標題化合物を収率93.3%で得た。

淡黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 184.2-185.4 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.03(3H, d, J=4.6 Hz), 3.87(3H, s), 5.06(2H, d, J=6.6 Hz),
6.40(1H, td, J=6.6, 15.8 Hz), 6.67(1H, d, J=15.8 Hz),
7.00(2H, d, J=8.6 Hz), 7.27(2H, d, J=8.6 Hz), 7.33(2H, d, J=8.6 Hz),
7.84(2H, d, J=8.6 Hz), 8.69(1H, s), 9.63(1H, brd, J=4.6 Hz).

IR(KBr)cm⁻¹: 3246, 1677, 1550, 1519, 1491, 1402, 1260, 1186, 1158,

1029, 841.

Mass(m/z): 411(M⁺), 409(M⁺).

実施例 8 6

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 1.35 g (3.29ミリモル) のメタノール (50ml) 懸濁液に室温で4N水酸化ナトリウム水溶液 20 mlを加え、同温度にて30分間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、残渣に水 100 mlを加え、氷水冷却下塩酸で酸性とした後クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、黄色結晶として標題化合物 1.30 g (99.7 %) を得た。

融点: 222.6-224.0 °C(dec.)

¹H-NMR(CDC_l₃) δ:

3.88(3H, s), 5.10(2H, d, J=6.8 Hz), 6.40(1H, td, J=6.8, 15.6 Hz),
6.74(1H, d, J=15.6 Hz), 7.01(2H, d, J=8.8 Hz), 7.34(2H, d, J=8.8 Hz),
7.81(2H, d, J=8.8 Hz), 8.65(1H, s), 14.10(1H, brd).

IR(KBr)cm⁻¹: 1743, 1630, 1609, 1561, 1518, 1475, 1420, 1252, 1029,
900, 837, 814.

Mass(m/z): 398(M⁺), 396(M⁺).

実施例 8 7

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 657 mg (1.66ミリモル) のベンゼン (15ml) 懸濁液に室温でトリエチルアミン 168 mg (1.66ミリモル) 及びアジ化ジフェニルホスホリル 456 mg (1.66ミリモル) を加え、同温度にて30分間攪拌の後、100 °Cにて30分間加熱還流した。次に、反応液にエタノール 20 mlを加え、

100℃にて15時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g、ヘキサン／酢酸エチル（3／1））で分離精製後、クロロホルム－ヘキサンから結晶化を行い、微黄色微細針状晶として標題化合物 327 mg(44.9%)を得た。

融点：171.2-172.1℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.34(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86(3H, s), 4.28(2H, q, $J=7.1$ Hz),
4.99(2H, dd, $J=1.0, 6.3$ Hz), 6.40(1H, td, $J=6.3, 15.9$ Hz),
6.65(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz), 6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.26(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78(2H, d, $J=8.8$ Hz),
8.08(1H, brs), 8.26(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3224, 1727, 1642, 1606, 1540, 1518, 1491, 1256, 1225,
1177, 830.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 441(M^+), 439(M^+).

実施例 88

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-イソプロポキシカルボニルアミノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、イソプロピルアルコール中実施例 87 と同様に処理して、標題化合物を収率41.4%で得た。

淡黄色微細針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：123.9-127.4℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.33(6H, d, $J=6.4$ Hz), 3.86(3H, s), 4.97-5.10(3H, m),
6.40(1H, td, $J=6.4, 15.9$ Hz), 6.64(1H, td, $J=1.2, 15.9$ Hz),
6.96(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.29(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.9$ Hz).

7.30(2H, d, J=8.9 Hz), 7.79(2H, d, J=8.9 Hz), 8.03(1H, brs),
8.26(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3370, 3056, 1732, 1645, 1613, 1535, 1518, 1497, 1256,
1178, 1111, 832.

Mass(m/z): 455(M⁺), 453(M⁺).

実施例 8 9

4-n-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、n-ブタノール中実施例 8 7と同様に処理して、標題化合物を収率37.3%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 150.2-150.9 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ:

0.96(3H, t, J=7.4 Hz), 1.35-1.50(2H, m), 1.63-1.75(2H, m),
3.86(3H, s), 4.23(2H, t, J=6.6 Hz), 4.99(2H, dd, J=1.2, 6.4 Hz),
6.40(1H, td, J=6.4, 15.8 Hz), 6.64(1H, td, J=1.2, 15.8 Hz),
6.96(2H, d, J=8.9 Hz), 7.27(2H, d, J=8.9 Hz), 7.30(2H, d, J=8.9 Hz),
7.78(2H, d, J=8.9 Hz), 8.08(1H, brs), 8.26(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3223, 3031, 1728, 1641, 1606, 1541, 1516, 1491, 1247,
1220, 1181.

Mass(m/z): 469(M⁺), 467(M⁺).

実施例 9 0

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、n-ブタノール中実施例 8 7と同様に処理して、標題化合物を収率37.3%で得た。

ル) - 2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、ベンジルアルコール中実施例 87と同様に処理して、標題化合物を収率12.1%で得た。

淡黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 190.5-191.7 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.85(3H, s), 4.98(2H, dd, $J=1.0, 6.4$ Hz), 5.25(2H, s),
6.39(1H, td, $J=6.4, 15.9$ Hz), 6.63(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz),
6.96(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.29(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.32-7.44(5H, m), 7.77(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.17(1H, brs),
8.26(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3231, 3034, 1729, 1640, 1607, 1540, 1516, 1252, 1223,
1210.

Mass(m/z) : 503(M^+), 501(M^+).

実施例 91

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-[4-(メチルチオ)ベンジルオキシカルボニルアミノ]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、4-(メチルチオ)ベンジルアルコール中実施例 87と同様に処理して、標題化合物を収率46.0%で得た。

微黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 187.6-188.7 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.49(3H, s), 3.85(3H, s), 4.98(2H, dd, $J=1.2, 6.4$ Hz), 5.20(2H, s),
6.39(1H, td $J=6.4, 15.9$ Hz), 6.42(1H, td, $J=1.2, 15.9$ Hz),
6.96(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.23-7.36(8H, m), 7.77(2H, d, $J=8.9$ Hz),

8.15(1H, brs), 8.24(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3224, 3028, 1729, 1640, 1605, 1541, 1518, 1501, 1491,

1252, 1176.

Mass(m/z): 549(M^+), 547(M^+).

実施例 9 2

4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチル-2-ブテニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-(3-メチル-2-ブテニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 8 6 と同様に処理して、標題化合物を収率93.1%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 153.5-156.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.78(3H, s), 1.88(3H, s), 3.87(3H, s), 4.94(2H, d, $J=6.8$ Hz),

5.38-5.54(1H, m), 7.01(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80(2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.62(1H, s), 14.27(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1653, 1629, 1609, 1517, 1477, 1420, 1252, 900.

Mass(m/z): 314(M^+).

実施例 9 3

4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチル-2-ブテニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチル-2-ブテニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 8 7 と同様に処理して、標題化合物を収率25.9%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 130.2-131.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.33(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.75(3H, s), 1.87(3H, s), 3.86(3H, s),
4.27(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.84(2H, d, $J=7.1$ Hz), 5.41-5.50(1H, m),
6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.09(1H, br),
8.23(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3216, 1722, 1644, 1605, 1539, 1518, 1255, 1225, 1176,
1027, 832.

Mass(m/z) : 357(M^+).

実施例 9 4

4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 8 6 と同様に処理して、標題化合物を収率99.7%で得た。

黄色結晶

融点 : 153.9-154.7 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.50-0.66(4H, m), 1.41-1.51(1H, m), 3.88(3H, s),
4.23(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.9$ Hz),
8.64(1H, s), 14.31(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1743, 1630, 1608, 1558, 1515, 1482, 1461, 1418.

実施例 9 5

2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 8 7 と同様に処理して、標題

化合物を収率44.2%で得た。

無色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：119.1-119.6 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.45-0.60(4H, m), 1.32-1.45(4H, m), 3.86(3H, s),

4.11(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.28(2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.96(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.79(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.10(1H, br), 8.25(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3320, 1722, 1636, 1606, 1541, 1515, 1250, 1178, 1031,

1021, 887, 836.

Mass(m/z) : 343(M^+).

実施例 9 6

2-ベンジル-4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-ベンジル-4-エトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 8 6 と同様に処理して、標題化合物を収率94.8%で得た。

黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.88(3H, s), 5.50(2H, s), 7.01(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30-7.55(5H, m),

7.81(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.62(1H, s), 14.14(1H, br).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1750, 1633, 1607, 1516, 1472, 1457, 1419, 1250, 1026,

898, 838.

Mass(m/z) : 336(M^+).

実施例 9 7

2-ベンジル-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-ベンジル-4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例87と同様に処理して、標題化合物を収率11.2%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-エーテル)

融点: 152.1-162.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

1.33(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86(3H, s), 4.25(2H, q, $J=7.1$ Hz),

5.40(2H, s), 6.96(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.27-7.38(3H, m),

7.45-7.50(2H, m), 7.78(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.07(1H, brs), 8.24(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3225, 1728, 1641, 1606, 1540, 1516, 1256, 1226, 1180,

1171, 829.

Mass(m/z): 379(M^+).

実施例 9 8

4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例86と同様に処理して、標題化合物を収率85.8%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 121.0-122.1 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2.23-2.36(2H, m), 2.77(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.88(3H, s),

4.41(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.01(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14-7.30(5H, m),

7.79(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.57(1H, s), 14.21(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1632, 1609, 1515, 1474, 1451, 1417, 1249, 1187,

837.

実施例 9 9

4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 8 7 と同様に処理して、標題化合物を収率41.1%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

融点: 100.9-101.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.35(3H, t, $J=7.76$ Hz), 2.16-2.28(2H, m), 2.73(2H, t, $J=7.7$ Hz),
3.86(3H, s), 4.28(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.30(2H, t, $J=7.6$ Hz),
6.96(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.14-7.31(5H, m), 7.77(2H, d, $J=9.0$ Hz),
8.08(1H, brs), 8.22(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3223, 1725, 1641, 1608, 1547, 1517, 1225, 1200, 1175.

実施例 1 0 0

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 9 0 と同様に処理して、標題化合物を収率52.8%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 117.6-118.1 °C(dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.15-2.27(2H, m), 2.72(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86(3H, s),
4.29(2H, t, $J=7.1$ Hz), 5.23(2H, s), 6.36(2H, d, $J=8.9$ Hz),
7.13-7.30(5H, m), 7.32-7.44(5H, m), 7.76(2H, d, $J=8.9$ Hz),

8.16(1H, brs), 8.22(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3221, 1733, 1640, 1604, 1539, 1516, 1500, 1252, 1220,

1175.

実施例 101

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例86と同様に処理して、標題化合物を収率99.1%で得た。

黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 229.5-230.9 °C(dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

3.95(6H, s), 5.11(2H, dd, $J=1.0, 6.8\text{ Hz}$),

6.40(1H, td, $J=6.8, 16.1\text{ Hz}$), 6.75(1H, td, $J=1.0, 16.1\text{ Hz}$),

6.97(1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39-7.45(2H, m),

8.67(1H, s), 14.09(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 1753, 1635, 1570, 1520, 1471, 1460, 1238.

Mass(m/z): 428(M^+), 426(M^+).

実施例 102

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-エトキシカルボニルアミノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例87と同様に処理して、標題化合物を収率43.6%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 183.8-184.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.35(3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.93(3H, s), 3.94(3H, s),
 4.29(2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.01(2H, dd, $J=1.0, 6.6$ Hz),
 6.41(1H, td, $J=6.3, 15.8$ Hz), 6.65(1H, dt, $J=15.8, 1.0$ Hz),
 6.92(1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.6$ Hz),
 7.37(1H, dd, $J=2.2, 8.2$ Hz), 7.42(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.09(1H, br),
 8.27(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3232, 3023, 1725, 1636, 1607, 1544, 1519, 1491, 1423,
 1262, 1223, 1151, 1022.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 471(M^+), 469(M^+).

実施例 103

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 86 と同様に処理して、標題化合物を収率96.5%で得た。

淡黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 215.8-219.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.97(3H, s), 5.10(2H, dd, $J=1.5, 6.8$ Hz),
 6.39(1H, td, $J=6.8, 16.1$ Hz), 6.75(1H, td, $J=1.5, 16.1$ Hz),
 7.03-7.10(1H, m), 7.30(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.33(2H, d, $J=9.0$ Hz),
 7.54-7.59(1H, m), 7.66-7.72(1H, m), 8.61(1H, s), 13.99(1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1745, 1628, 1523, 1481, 1437, 1271.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 416(M^+), 414(M^+).

実施例 104

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例87と同様に処理して、標題化合物を収率29.4%で得た。

微黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 186.7-187.5 °C

¹H-NMR(CDC_l₃) δ:

1.35(3H, t, J=7.1 Hz), 3.94(3H, s), 4.29(2H, q, J=7.1 Hz),
4.99(2H, dd, J=1.2, 6.6 Hz), 6.39(1H, td, J=6.6, 16.1 Hz),
6.65(1H, td, J=1.2, 16.1 Hz), 6.97-7.04(1H, m), 7.27(2H, d, J=8.8 Hz),
7.30(2H, d, J=8.8 Hz), 7.51-7.56(1H, m), 7.62-7.68(1H, m),
8.08(1H, brs), 8.24(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3217, 1728, 1644, 1610, 1544, 1520.

Mass(m/z): 459(M⁺), 457(M⁺).

実施例105

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例86と同様に処理して、標題化合物を収率95.1%で得た。

淡黄色結晶性粉末 (クロロホルム-ヘキサン)

¹H-NMR(CDC_l₃) δ:

3.98(3H, s), 5.11(2H, dd, J=1.0, 6.8 Hz),
6.39(1H, td, J=6.8, 15.6 Hz), 6.76(1H, td, J=1.0, 15.6 Hz),
7.03(1H, d, J=8.6 Hz), 7.30(2H, d, J=8.8 Hz), 7.33(2H, d, J=8.8 Hz).

7.71(1H, dd, J=2.1, 8.6 Hz), 7.96(1H, d, J=2.1 Hz), 8.63(1H, s),
13.99(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 1748, 1628, 1508, 1481, 1407, 1292, 1260.

Mass(m/z): 432(M^+), 430(M^+).

実施例 106

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-
4-エトキシカルボニルアミノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-クロロ-4-メ
トキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 87 と同様
に処理して、標題化合物を収率44.9%で得た。

無色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)。

融点: 183.0-183.8 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.35(3H, t, J=7.1 Hz), 3.95(3H, s), 4.29(2H, q, J=7.1 Hz),
4.99(2H, dd, J=1.0, 6.6 Hz), 6.40(1H, td, J=6.6, 15.8 Hz),
6.66(1H, dt, J=15.8, 1.0 Hz), 6.97(1H, d, J=8.6 Hz),
7.27(2H, d, J=8.7 Hz), 7.31(2H, d, J=8.7 Hz),
7.69(1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.91(1H, d, J=2.3 Hz), 8.09(1H, brs),
8.24(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3235, 1724, 1641, 1606, 1540, 1508, 1264, 1229.

Mass(m/z): 475(M^+), 473(M^+).

実施例 107

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-[4-(メチルチオ)フ
ェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチ
ルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 86 と同

様に処理して、標題化合物を収率77.1%で得た。

黄色プリズム晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：176.0-177.6 °C(dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

2.54(3H, s), 5.11(2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.39(1H, td, $J=6.8, 15.9$ Hz),

6.74(1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.25-7.37(6H, m), 7.78(2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.66(1H, s), 14.01(1H, br).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1749, 1655, 1630, 1594, 1567, 1492, 1474, 1403.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 414(M^+), 412(M^+).

実施例 108

2-（4-クロロシンナミル）-4-エトキシカルボニルアミノ-6-[4-（メチルチオ）フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

4-カルボキシ-2-（4-クロロシンナミル）-6-[4-（メチルチオ）フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例87と同様に処理して、標題化合物を収率13.6%で得た。

淡黄色微細針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：158.3-162.1 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

1.35(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.52(3H, s), 4.29(2H, q, $J=7.1$ Hz),

5.00(2H, dd, $J=1.1, 6.5$ Hz), 6.40(1H, td, $J=6.5, 15.9$ Hz),

6.65(1H, td, $J=1.1, 15.9$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.30(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.7$ Hz),

8.13(1H, br), 8.27(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3220, 1728, 1641, 1606, 1538, 1501, 1491.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 457(M^+), 455(M^+).

実施例 109

4-カルボキシ-2-(2, 4-ジフルオロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(2, 4-ジフルオロシンナミル)-4-メトキシカルボニル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 86 と同様に処理して、標題化合物を収率93.1%で得た。

微黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 200.3-201.3 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

3.88(3H, s), 5.11(2H, dd, $J=1.2, 6.8$ Hz),

6.45(1H, td, $J=6.8, 16.1$ Hz), 6.73-6.92(3H, m),

7.01(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37-7.48(1H, m), 7.82(2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.66(1H, s), 14.09(1H, brs).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3065, 1741, 1632, 1608, 1504, 1474, 1419, 1252, 967.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 398(M^+).

実施例 110

2-(2, 4-ジフルオロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-カルボキシ-2-(2, 4-ジフルオロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 87 と同様に処理して、標題化合物を収率30.0%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 128.3-128.9 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

3.15(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86(3H, s), 4.28(2H, q, $J=7.1$ Hz),

5.01(2H, dd, $J=1.2, 6.6$ Hz), 6.44(1H, td, $J=6.6, 16.1$ Hz),

6.73-6.86(3H, m), 6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.36-7.46(1H, m).

7.79(2H, d, J=8.8 Hz), 8.08(1H, brs), 8.26(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3221, 3073, 1728, 1641, 1605, 1541, 1519, 1502, 1256,

1224, 1176.

Mass(m/z): 398(M⁺).

実施例 1 1 1

4-アミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-
メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 335 mg (0.76ミリモル)の
メタノール(40ml)懸濁液に4N水酸化ナトリウム水溶液 20 mlを加え、70
℃にて30分間攪拌した。メタノールを留去し、残渣に水 100 mlを加え、クロ
ロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(シリカゲル 10 g、クロロホルム)で分離精製後、クロロホルム-ヘキサンか
ら結晶化し、無色微細針状晶として標題化合物 266 mg(95.0%)を得た。

融点: 142.7-143.2 °C

¹H-NMR(CDC l₃) δ:

3.84(3H, s), 4.93-5.01(4H, m), 6.43(1H, td, J=6.4, 15.9 Hz),

6.64(1H, td, J=1.0, 15.9 Hz), 6.69(1H, s), 6.95(2H, d, J=8.9 Hz),

7.25(2H, d, J=8.6 Hz), 7.31(2H, d, J=8.6 Hz), 7.69(2H, d, J=8.9 Hz).

IR(KBr)cm⁻¹: 3435, 3325, 3038, 1646, 1612, 1597, 1521, 1491, 1252,

1238, 833.

Mass(m/z): 369(M⁺), 367(M⁺).

実施例 1 1 2

2-(4-クロロシンナミル)-4-ホルミルアミノ-6-(4-メトキシフェ
ニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-アミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 40 mg (0.11ミリモル) のベンゼン (2 ml) 溶液にトリエチルアミン 151 mg (1.49ミリモル) とギ酸-酢酸 (1 : 1) 混合液 0.5 ml を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから結晶化し、無色針状晶として標題化合物 41 mg (95.2 %) を得た。

融点 : 213.0-213.8 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ :

3.86(3H, s), 5.00(2H, dd, J=1.0, 6.5 Hz),

6.40(1H, td, J=6.5, 15.9 Hz), 6.66(1H, td, J=1.0, 15.9 Hz),

6.97(2H, d, J=9.0 Hz), 7.26(2H, d, J=8.8 Hz), 7.32(2H, d, J=8.8 Hz),

7.79(2H, d, J=9.0 Hz), 8.59(1H, s), 8.64(1H, s), 8.79(1H, br).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3277, 1702, 1634, 1601, 1549, 1518, 1491, 1418, 1245,

1138, 1033, 812.

Mass(m/z) : 397(M⁺), 395(M⁺).

実施例 113

4-アセチルアミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-アミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 40 mg (0.11ミリモル) に無水酢酸 0.5ml を加え、70 °C にて 12 時間加熱攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル (1/1)) で分離精製後、クロロホルム-ヘキサンから結晶化し、微褐色針状晶として標題

化合物 31 mg(70.0 %) を得た。

融点 : 158.7-161.9 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.27(3H, s), 3.86(3H, s), 5.00(2H, dd, $J=1.2, 6.4$ Hz),

6.39(1H, td, $J=6.5, 15.9$ Hz), 6.65(1H, td, $J=1.2, 15.9$ Hz),

6.97(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.9$ Hz),

7.79(2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.58(1H, s), 8.61(1H, brs).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3274, 3002, 1701, 1634, 1603, 1537, 1516, 1491, 1405,

1252, 1180, 1070.

Mass(m/z) : 411(M^+), 409(M^+).

実施例 114

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-プロピオ
ニルアミノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

4-アミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)
-2H-ピリダジン-3-オンと無水プロピオン酸を実施例 113 と同様に処理
して、標題化合物を収率84.6%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 147.7-148.6 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.26(3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.51(2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.86(3H, s),

5.00(2H, dd, $J=1.2, 6.4$ Hz), 6.40(1H, td, $J=6.4, 15.9$ Hz),

6.65(1H, td, $J=1.2, 15.9$ Hz), 6.96(2H, d, $J=9.0$ Hz),

7.27(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79(2H, d, $J=9.0$ Hz),

8.61(1H, brs), 8.62(1H, s).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3270, 3046, 1633, 1599, 1534, 1516, 1492, 1255, 1173,

833, 772.

Mass(m/z) : 425(M⁺), 423(M⁺).

実施例 115

4-n-ブチルアミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-アミノ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと無水酪酸を実施例 113 と同様に処理して、標題化合物を収率88.2%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 152.1-152.7 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ:

1.04(3H, t, J=7.5 Hz), 1.70-1.85(2H, m), 2.45(2H, t, J=7.3 Hz),
3.86(3H, s), 5.00(2H, dd, J=1.2, 6.4 Hz),
6.41(1H, td, J=6.4, 15.9 Hz), 6.64(1H, td, J=1.2, 15.9 Hz),
6.96(2H, d, J=8.9 Hz), 7.27(2H, d, J=8.8 Hz), 7.30(2H, d, J=8.8 Hz),
7.79(2H, d, J=8.9 Hz), 8.60(1H, brs), 8.62(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3271, 3051, 3034, 1632, 1598, 1532, 1517, 1500, 1258,
1172.

Mass(m/z) : 439(M⁺), 437(M⁺).

実施例 116

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-(N-メチルエトキシカルボニルアミノ)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 100 mg をヨウ化メチルと炭酸カリウム存在下、N, N-ジメチルホルムアミド中、80 °Cにて1時間攪拌し、実施例 1 と同様に処理して、標題化合物 92 mg (89.2%) を得た。

微黄色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 130.8-131.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.27(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.30(3H, s), 3.86(3H, s),
4.22(2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.00(2H, dd, $J=1.0, 6.3$ Hz),
6.42(1H, td, $J=6.6, 15.9$ Hz), 6.67(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz),
6.97(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.7$ Hz),
7.63(1H, s), 7.71(2H, d, $J=9.0$ Hz).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 1706, 1655, 1611, 1520, 1316, 1307, 1252, 1176.

Mass(m/z) : 455(M^+), 453(M^+).

実施例 117

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルア
ミノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-(N-
メチルエトキシカルボニルアミノ)-2H-ピリダジン-3-オン 68 mgを原料
とし、実施例 111と同様に(70 °Cにて1時間攪拌)処理して、標題化合物
49 mg (93.9%)を得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 148.4-149.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.96(3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.85(3H, s), 4.96(2H, dd, $J=1.2, 6.4$ Hz),
5.77(2H, brq, $J=5.1$ Hz), 6.33(1H, s), 6.42(1H, td, $J=6.4, 15.9$ Hz),
6.62(1H, td, $J=1.2, 15.9$ Hz), 6.96(2H, d, $J=9.0$ Hz),
7.25(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.74(2H, d, $J=9.0$ Hz).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3318, 1630, 1606, 1519, 1432, 1240.

Mass(m/z) : 383(M^+), 381(M^+).

実施例 118

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-[N-(3-フェニルプロピル)エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 70 mgと3-フェニルプロピルブロミドを原料とし、実施例116と同様に処理して、標題化合物 61 mg (68.7%)を得た。

無色微細針状晶 (クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

融点: 113.5-114.2 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.22(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.85-1.98(2H, m), 2.65(2H, t, $J=7.7$ Hz),
3.79(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.86(3H, s), 4.19(2H, q, $J=7.1$ Hz),
4.99(2H, dd, $J=1.0, 6.3$ Hz), 6.42(1H, td, $J=6.6, 15.9$ Hz),
6.65(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz), 6.97(2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.27(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.10-7.33(9H, m), 7.48(1H, s),
7.68(2H, d, $J=8.8$ Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1678, 1657, 1616, 1522, 1305, 1252, 1183, 1166.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 559(M^+), 557(M^+).

実施例119

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-(3-フェニルプロピル)アミノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-[N-(3-フェニルプロピル)エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピリダジン-3-オン 31 mgを原料とし、実施例111と同様に処理して、標題化合物 26 mg (96.3%)を得た。

無色微細針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 161.2-162.6 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.96-2.09(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.17-3.26(2H, m),
3.85(3H, s), 4.96(2H, dd, $J=1.2, 6.4$ Hz), 5.79(1H, brt, $J=5.5$ Hz),
6.25(1H, s), 6.43(1H, td, $J=6.4, 15.9$ Hz),
6.63(1H, td, $J=1.2, 15.9$ Hz), 6.95(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.17-7.34(9H, m),
7.68(2H, d, $J=8.9$ Hz).

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3315, 1630, 1602, 1519, 1258, 1177, 821.

Mass(m/z) : 487(M^+), 485(M^+).

実施例 120

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-[N-(2-ピリジルメチル)エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピリダジン-3-オンの製造 :

2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 70 mg と 2-ピリジルメチルブロミドを実施例 116 と同様に (70 °C にて 4 時間攪拌) 処理して、標題化合物 82 mg (97.0%) を得た。

淡褐色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.18(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.85(3H, s), 4.20(2H, q, $J=7.1$ Hz),
4.98(2H, dd, $J=1.0, 6.3$ Hz), 5.05(2H, s),
6.40(1H, td, $J=6.6, 15.9$ Hz), 6.63(1H, td, $J=1.0, 15.9$ Hz),
6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11-7.17(1H, m), 7.27(2H, d, $J=9.0$ Hz),
7.29(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40-7.45(1H, m), 7.59-7.64(1H, m),
7.67(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78(1H, s), 8.49-8.53(1H, m).

$\text{IR(film)}\text{cm}^{-1}$: 1716, 1660, 1652, 1610, 1519, 1305, 1252, 1209, 1169.

Mass(m/z) : 532(M⁺), 530(M⁺).

常法により標題化合物の一塩酸塩を収率 74.2 %で得た。

淡褐色アモルファス

融点 : 90°C (軟化)

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ :

1.16(3H, t, J=7.1 Hz), 3.85(3H, s), 4.17(2H, q, J=7.1 Hz),
 5.05(2H, dd, J=1.0, 6.4 Hz), 5.09(2H, s),
 6.48(1H, td, J=6.4, 15.9 Hz), 6.69(1H, td, J=1.0, 15.9 Hz),
 7.03(2H, d, J=8.8 Hz), 7.30(2H, d, J=8.5 Hz), 7.40(2H, d, J=8.5 Hz),
 7.72-7.79(1H, m), 7.83(2H, d, J=8.8 Hz), 7.97-8.03(1H, m),
 8.16(1H, s), 8.27-8.36(1H, m), 8.69-8.74(1H, m).

IR(KBr)cm⁻¹ : 1717, 1652, 1570, 1519, 1305, 1251, 1225, 1169.

実施例 1 2 1

4-アミノ-2-ベンジル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン
 -3-オンの製造 :

2-ベンジル-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)
 -2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 1 1 と同様に処理して、標
 題化合物を収率57.4%で得た。

微褐色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 115.1-115.6 °C

¹H-NMR(CDCℓ₃) δ :

3.85(3H, s), 4.94(2H, br), 5.39(2H, s), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz),
 7.24-7.37(3H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.69(2H, d, J=8.8 Hz).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3419, 3322, 3286, 3259, 1644, 1600, 1519, 1251, 1184,
 1021, 839.

Mass(m/z) : 307 (M⁺).

実施例 1 2 2

2-ベンジル-4-メタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

(1) 2-ベンジル-4-ジメタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-アミノ-2-ベンジル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 60 mg (0.20ミリモル)、及びトリエチルアミン 80 mg (0.79ミリモル) のトルエン (1 ml) 溶液にメタンスルホニルクロリド 70 mg (0.61ミリモル) を加え、40℃にて1時間加熱撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル (1/1)) で分離精製し、標題化合物を 76 mg (90.4%) 得た。

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.55(6H, s), 3.86(3H, s), 5.43(2H, s), 6.70(2H, d, J=9.2 Hz),

7.27-7.37(3H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.65-7.70(3H, m).

(2) 2-ベンジル-4-メタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-ベンジル-4-ジメタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 36 mg (0.08ミリモル) のメタノール (1 ml) 溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液 1 mlを加え、室温にて2時間撹拌した。氷水冷却下塩酸で酸性とし、水 30 mlを加えた後、クロロホルム (20ml×2) にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣 31 mgをクロロホルム-ヘキサンから結晶化し、微褐色針状晶として標題化合物 26 mg (86.9%) を得た。

融点: 195.0-195.5 °C

¹H-NMR(CDC₃) δ:

3.13(3H, s), 3.86(3H, s), 5.40(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz),
7.30-7.39(3H, m), 7.47-7.51(2H, m), 7.75(2H, d, J=8.8 Hz),
8.02(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3151, 1634, 1599, 1440, 1250, 1154, 1021, 835, 770, 753,
700.

Mass(m/z): 385(M^+).

実施例 1 2 3

2-ベンジル-4-(3-イソプロピルウレイド)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

4-アミノ-2-ベンジル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 50 mg (0.16ミリモル) のベンゼン (2 ml) 溶液にイソプロピルイソシアネート 0.1 ml (1.02ミリモル) を加え、60℃にて17時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (15/1)) で分離精製し、得られた粗結晶 63 mg をクロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色針状晶として標題化合物 56 mg (87.7%) を得た。

融点: 200.2-201.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.15(3H, s), 1.18(3H, s), 3.85(3H, s), 3.92-4.07(1H, m),
5.38-5.52(3H, m), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 7.25-7.45(5H, m),
7.79(2H, d, J=8.9 Hz), 8.31(1H, brs), 8.47(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3370, 3283, 1698, 1624, 1592, 1517, 1255, 1175, 1032, 830,
701.

Mass(m/z): 392(M^+).

実施例 1 2 4

4-アミノ-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H

－ピリダジン－3－オンの製造：

2－シクロプロピルメチル－4－エトキシカルボニルアミノ－6－（4－メトキシフェニル）－2H－ピリダジン－3－オンを原料とし、実施例111と同様に（60℃にて40分間攪拌）処理して、標題化合物 82 mg（97.0％）を得た。

無色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：110.8-111.3℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

0.44-0.59(4H, m), 1.35-1.52(1H, m), 3.85(3H, s),
4.09(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.95(2H, br), 6.68(1H, s),
6.95(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.70(2H, d, $J=8.9$ Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ ：3455, 3300, 3261, 3206, 1641, 1601, 1575, 1520, 1420,
1246, 1239, 1025, 835.

$\text{Mass}(\text{m/z})$ ：271(M^+).

実施例125

2－シクロプロピルメチル－4－（3－イソプロピルウレイド）－6－（4－メトキシフェニル）－2H－ピリダジン－3－オンの製造：

4－アミノ－2－シクロプロピルメチル－6－（4－メトキシフェニル）－2H－ピリダジン－3－オンを原料とし、実施例123と同様に処理して、標題化合物を収率77.0％で得た。

無色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：195.8-197.0℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：

0.45-0.62(4H, m), 1.24(3H, s), 1.27(3H, s), 1.34-1.51(1H, m),
3.85(3H, s), 4.00-4.15(3H, m), 5.85(1H, brd, $J=7.9$ Hz),
6.95(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.53(1H, s),
8.55(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 3324, 1694, 1622, 1611, 1591, 1538, 1516, 1253, 1175,

1033, 836.

Mass(m/z) : 356(M^+).

実施例 1 2 6

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

(1) 2-シクロプロピルメチル-4-ジメタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造;

4-アミノ-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 2 2-(1)と同様に処理して、標題化合物を収率90.1%で得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

0.43-0.63(4H, m), 1.33-1.49(1H, m), 3.57(6H, s), 3.87(3H, s),

4.13(2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.71(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),

7.72(1H, s).

(2) 2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造;

2-シクロプロピルメチル-4-ジメタンスルホニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 2 2-(2)と同様に処理して、標題化合物を収率81.0%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 203.3-203.9 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:

0.45-0.63(4H, m), 1.35-1.50(1H, m), 3.16(3H, s), 3.87(3H, s),

4.12(2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.98(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.74(1H, s),

7.75(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3124, 1641, 1604, 1583, 1517, 1448, 1347, 1253, 1148,
1025, 864, 833.

Mass(m/z) : 349(M^+).

実施例 1 2 7

4-カルバモイル-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シンナミ
ル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シンナミル-4-エトキシ
カルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 3 8 と同様に処理
して、標題化合物を収率64.8%で得た。

淡黄色針状晶 (メタノール)

融点 : 211.0-212.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$:

5.05(2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.52(1H, td, $J=5.9, 15.8$ Hz),

6.68(1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.22-7.38(3H, m), 7.47(2H, d, $J=6.9$ Hz),

7.55(1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.95-8.02(1H, m), 7.08-8.20(2H, m),

8.59(1H, s), 8.82(1H, brs).

IR(KBr) cm^{-1} : 3306, 3135, 1705, 1632, 1578, 1506, 1407, 1266, 959, 816,
801, 735.

Mass(m/z) : 385(M^+), 383(M^+).

実施例 1 2 8

4, 5-ジヒドロ-2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチ
ルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-
2H-ピリダジン-3-オン 50 mg (0.16 ミリモル) の N,N-ジメチルホルム
アミド (10ml) 溶液に 10%パラジウム-炭素 45 mgを加え、80 $^{\circ}\text{C}$ で接触還元を
行った。14時間後触媒を濾去し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカ

ゲル分取クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル（1／1））で分離精製後、クロロホルム－ヘキサンから結晶化し、無色針状晶として標題化合物 22 mg（43.7％）を得た。

融点：124.2-125.0 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.926(3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.932(3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.07-2.24(1H, m),
2.82(3H, d, $J=4.6$ Hz), 3.05-3.17(1H, m), 3.33-3.44(2H, m),
3.65-3.70(2H, m), 3.85(3H, s), 6.93(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.36(1H, br),
8.24(2H, d, $J=9.0$ Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3392, 3015, 1675, 1646, 1515, 1405, 1364, 1256, 1177,
1026.

$\text{Mass}(\text{m/z})$: 317(M^+).

実施例 129

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルチオカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン 133 mg (0.40ミリモル)のトルエン (10 ml) 溶液にLawesson's試薬 162 mg (0.40ミリモル)を加え、アルゴン下 85 °Cにて12時間攪拌した。トルエンを減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 6 g、ヘキサン／酢酸エチル（4/1～2/1））にて分離精製後、クロロホルム－酢酸エチルから結晶化を行い、橙色針状晶として標題化合物 109 mg（78.4％）を得た。

融点：178.0-178.5 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.47-0.63(4H, m), 1.40-1.47(1H, m), 3.39(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.96(3H, s),
4.20(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.03-7.08(1H, m), 7.61-7.64(1H, m),

7.68-7.72(1H, m), 9.26(1H, s), 12.34(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 3111, 1641, 1548, 1521, 1506, 1425, 1289, 1267, 1117, 1015.

Mass(m/z): 347(M^+).

実施例 130

2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルチオカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造:

2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例129と同様に処理して、標題化合物を収率 27.7 %で得た。

橙色針状晶 (酢酸エチル-エーテル)

融点: 116.0-116.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.00(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.36(1H, sept., $J=6.8\text{Hz}$), 3.38(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$),

3.87(3H, s), 4.17(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.00(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

7.85(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.28(1H, s), 12.40(1H, br).

IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 1640, 1544, 1515, 1503, 1266, 1249.

Mass(m/z): 331(M^+).

試験例 1

(インターロイキン-1 β 産生抑制作用)

10%牛胎児血清(FBS)を加えたRPMI 1640培地で4日間培養し、コンフルエントになったHL-60細胞を用いた。HL-60細胞を遠心分離し、上清を除き、細胞を3%FBS加RPMI 1640培地に $1 \times 10^6 \text{ cells/ml}$ になるように浮遊させ、リポポリサッカライドを最終濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ になるように添加して24穴プレートに 1 ml/穴 ずつ播種した。これに、被験化合物を $1 \mu\text{l/穴}$ 添加して、3日間培養し、3日後に培養液中のインターロイキン-1 β 量をELISAにて測定した。IC₅₀値は薬物無添加の場合の産生量との比較で

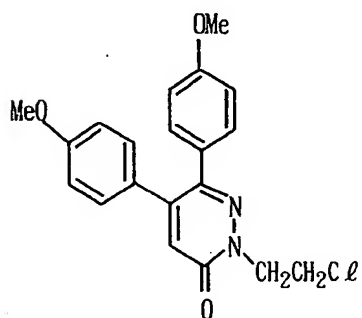
求めた。代表的化合物についての結果を表 1 に示した。

表 1

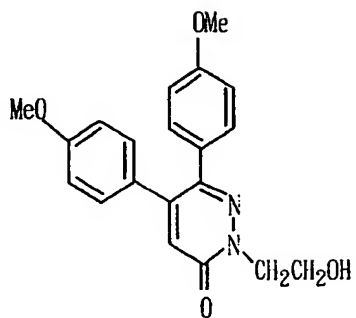
インターロイキン-1 β (IL-1 β)
産生抑制作用

被験化合物 (実施例番号)	IL-1 β IC ₅₀ (μ M)
43	0.357
61	0.038
63	0.31
66	0.11
87	0.05
111	0.53
112	0.387
128	0.40
比較化合物 1	29
比較化合物 2	46
比較化合物 3	>100
比較化合物 4	31.6

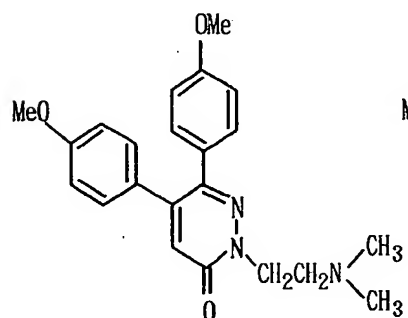
(比較化合物 1)



(比較化合物 2)



(比較化合物 3)



(比較化合物 4)

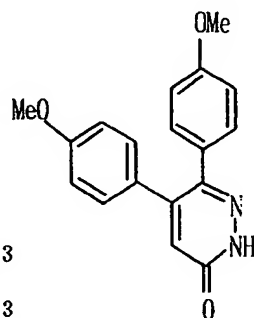


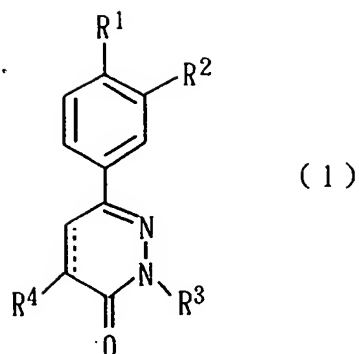
表 1 から明らかなように、本発明化合物は、EOR. J. MED. CHEM., 1979, 14, 53-60 記載の化合物である比較化合物に比較して、極めて優れた IL-1 β 産生抑制作用を有することがわかる。

産業上の利用可能性

本発明のピリダジン誘導体 (1) 又はその塩は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防・治療剤などの医薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



(式中、 R^1 は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を示し； R^2 は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を示し； R^3 はヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級シクロアルキル基、置換基を有してもよい芳香族基及び置換基を有してもよいカルバモイル基から選ばれる置換基を有していてもよい直鎖又は分岐鎖の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し； R^4 はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、置換基を有してもよいアミノ基、又は置換基を有してもよいウレイド基を示し；破線は4位と5位の炭素間結合が、単結合又は二重結合であることを示す)

で表わされるピリダジン誘導体又はその塩。

2. 一般式(1)中の破線部の4位と5位の炭素間結合が二重結合である請求項1記載のピリダジン誘導体又はその塩。

3. R^1 がフッ素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基であり； R^2 が水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基である請求項1又は2記載のピリダジン誘導体又はその塩。

4. R^3 が炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖の低級アルキル基若しくは炭素

数 2～9 の直鎖又は分岐鎖の低級アルケニル基であって、これにヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級シクロアルキル基、又は 1～3 個のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基若しくは芳香族基置換カルボニルアミノ基が置換していてもよいフェニル基若しくはピリジル基、又は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、芳香族基置換低級アルキル基若しくは低級アルキルチオフェニル基が置換してもよいカルバモイル基が置換していてもよい基であり；

R^4 がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキル基、芳香族基若しくは芳香族基置換低級アルキル基が置換してもよいカルバモイル若しくはチオカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル基、芳香族基置換低級アルコキシカルボニル基、アシル基、低級アルキル基、芳香族基置換低級アルキル基若しくは低級アルキルスルホニル基を有してもよいアミノ基、又は低級アルキル基を有してもよいウレイド基である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載のピリダジン誘導体又はその塩。

5. 2-イソブチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(シクロプロピルメチル)-4-エチルカルバモイル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-4-エトキシカルボニルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン又は2-(4-クロロシンナミル)-4-ホルミルアミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンである請求項 1 記載のピリダジン誘導体又はその塩。

6. 請求項 1～5 のいずれか 1 項記載のピリダジン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

7. インターロイキン-1 β 産生抑制剤である請求項6記載の医薬。
8. インターロイキン-1 β 産生亢進に起因する疾患の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。
9. 免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。
10. リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。
11. 請求項1～5のいずれか1項記載のピリダジン誘導体又はその塩を有効成分とするインターロイキン-1 β 産生抑制剤。
12. 請求項1～5のいずれか1項記載のピリダジン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
13. 請求項1～5のいずれか1項記載のピリダジン誘導体又はその塩の医薬としての使用。
14. 請求項1～5のいずれか1項記載のピリダジン誘導体又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン-1 β 産生亢進に起因する疾患の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D237/24, 237/22, 237/04, C07D401/06, 401/12, A61K31/50 //
(C07D401/06, C07D213/00:C07D237:00), (C07D401/12, C07D213:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D237/24, 237/22, 237/04, C07D401/06, 401/12, A61K31/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	C. COUDERT et al., "Synthesis of Pyridazine acetic acid derivetives possessing aldose reductase inhibitory activity and antioxidant properties" European J. of Medicinal Chemistry Vol. 29 (No. 6) p471-477 (1994)	1-13
A	EP, 537696, A1 (Dr. Karl Thomae, G.m.b.H.), 21 April, 1993 (21. 04. 93) & JP, 5-221992, A & US, 5418233, A & DE, 4134467, A1	1-13
A	EP, 628550, A2 (Sterling Winthrop Inc.), 14 December, 1994 (14. 12. 94) & JP, 7-69894, A	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24 May, 1999 (24. 05. 99)

Date of mailing of the international search report
1 June, 1999 (01. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00925

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D237:00)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00925

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D237/24, 237/22, 237/04, C07D401/06, 401/12
A61K31/50//
(C07D401/06, C07D213/00: C07D237:00), (C07D401/12, C07D213:00, C07D237:00)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D237/24, 237/22, 237/04, C07D401/06, 401/12
A61K31/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	C. COUDERT et.al. "Synthesis of Pyridazine acetic acid derivatives possessing aldose reductase inhibitory activity and antioxidant properties" European J. of Medicinal Chemistry vol. 29 (No. 6) p471-477 (1994)	1-13
A	EP, 537696, A1 (Dr. Karl Thomae, G. m. b. H.) 21.4月.1993 (21.04.93) & JP, 5-221992, A & US, 5418233, A & DE, 4134467, A1	1-13
A	EP, 628550, A2 (Sterling Winthrop Inc.) 14.12月.1994 (14.12.94) & JP, 7-69894, A	1-13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.05.99

国際調査報告の発送日

01.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。